

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Moabit

Dirig. Arzt: Professor Dr. med. Karlferdinand K l o o s

ÜBER EINEN BESONDERS GELAGERTEN FALL
VON PARAMYLOIDOSE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Otto Gaßner

aus Kitzingen

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Moabit

Dirig. Arzt: Professor Dr. med. Karlferdinand K l o o s

ÜBER EINEN BESONDERS GELAGERTEN FALL VON PARAMYLOIDOSE.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Otto Gaßner

aus Kitzingen.

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann
Referent: Professor Dr. med. Karlferdinand Kloos
Koreferenten: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff
Professor Dr. med. Peter Körtge



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 22.4.1969

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Einleitung:

1. Die hyperergische Arteriitis, ihre Formen und ihre Differentialdiagnose. 5
2. Plasmocytose des Knochenmarks, Wesen und Pathogenese. 8
3. Die Paraproteinämie, ihre klinische und differentialdiagnostische Bedeutung. 13
4. Die Paramyloidose, Wesen und Entstehung. 18

B. Hauptteil:

1. Beobachtung eines Erkrankungsfalles mit Kombination von hyperergischer Arteriitis, Plasmocytose des Knochenmarks, Paraproteinämie und Paramyloidose. 25
2. Obduktionsbefunde:
 - a) makroskopische Befunde 28
 - b) mikroskopische Befunde 29
 - c) Epikrise. 31

C. Diskussion: 32

D. Zusammenfassung: 36

E. Literatur: 42

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

	<u>Seite</u>
Abb. 1 Knochenmark	37
Abb. 2 Lymphknoten	37
Abb. 3 Milz	38
Abb. 4 Leber	38
Abb. 5 Magen	39
Abb. 6 Herzmuskel	39
Abb. 7 Herzmuskel	40
Abb. 8 Niere	40
Abb. 9 Niere	41
Abb. 10 Niere	41

A - 1.

Das Krankheitsbild der Periarteriitis nodosa, wie es KUSSMAUL und MAIER im Jahr 1866 beschrieben, wurde lange trotz seiner unbekannten Genese als eine fest umrissene Einheit betrachtet. Diese Autoren berichteten über einen jungen Mann, der folgende Symptome bot. Fieber, Übelkeit, Gewichtsverlust, Muskelschmerzen, subkutane Knötchen und Paraesthesien, denen ausge dehnte Lähmungen und Leibschmerzen folgten. Bei der Sektion fanden die Autoren entzündliche und degenerative Veränderungen sowie Aneurysmabildung im Bereich der Media und Adventitia mittlerer Arterien, eine akute diffuse Nephritis und nekrotisierende Enteritis.

In den folgenden 50 Jahren wurde der Originalbeschreibung des Krankheitsbildes nur wenig hinzugefügt. FERRARI hob hervor, daß der Ausdruck "Polyarteriitis nodosa" den pathologisch - anatomischen Gegebenheiten - der Beteiligung aller drei Wandschichten der Arterien - eher gerecht würde.

Um 1925 sprengten verschiedene Entdeckungen das ehemals fest umrissene Syndrom; so die Beschreibung zahlreicher weiterer Symptome, die Verknüpfung dieser Symptome mit Überempfindlichkeitsreaktionen und die Reproduzierbarkeit der Arterienveränderungen bei den verschiedensten Laboratoriumstieren. Sowohl die neu beschriebenen Symptome als auch die experimentell hervorgerufenen Arterienveränderungen wurden zunächst auch unter dem Krankheitsbild der Polyarteriitis nodosa beschrieben.

Es wurde wiederholt versucht, diese verschiedenen Veränderungen zu klassifizieren. Aber die verschiedenen Ansichten der Autoren gestalten dieses Unternehmen sehr schwierig.

Eine von den meisten Klinikern und Pathologen anerkannte Systematik der nekrotisierenden Angiitiden wurde 1952 von ZEEK veröffentlicht. Es wurden dabei 5 klinisch und morphologisch verschiedene Krankheitsbilder abgetrennt, denen pathologisch - anatomisch im vollentwickelten Stadium die fibrinoide Nekrose der Media, oder der Intima, oder beider zusammen, die entzündlichen Infiltrate der Media und der Adventitia und die Produktion eines Intimagewebes mit der Entwicklung eines lumenverengenden, zunächst zell- und faserreichen Gewebsmaterial gemeinsam ist.

1. Hypersensitivitätsangiitis.
2. Die allergische granulomatöse Angiitis.
3. Die rheumatische Arteriitis.
4. Die Periarteriitis nodosa
5. Die Arteriitis temporalis.

Die Hypersensitivitätsangiitis ist eine akute nekrotisierende Entzündung der kleinsten Äste, sowohl der Arterien als auch der Venen, der inneren Organe und des Bindegewebes. In fortgeschrittenen Fällen greifen die Veränderungen auch auf größere Gefäße über. Die Veränderungen beginnen zunächst als fibrinoide Nekrose der subendothelialen Gewebsschichten, greifen aber schnell auf die gesamte Gefäßwand über. Diese Veränderungen werden gewöhnlich von einer starken zellulären Reaktion begleitet, wobei auch häufig eosinophile Granulozyten auftreten. Dazu kommt meistens noch ein starkes interstitielles Ödem. In der Niere kann häufig eine nekrotisierende Glomerulitis gesehen werden. Im Gegensatz zur Periarteriitis nodosa sind oft die kleinen Lungengefäße mit befallen. Auch liegen die Veränderungen bei der Periarteriitis nodosa gewöhnlich an den Aufzweigungen der mittleren Arterien, wie z. B. im Hilusbereich der Organe, oder im Bereich des Mesenterialansatzes des Darmes, oft auch an den Follikelarterien der Milz und den Portalvenen der Leber.

Schließlich ist der Befall der Coronararterien exemplarisch. Selten dagegen ist die Beteiligung des Darmes, der bei der Periarteriitis nodosa oft mit einbezogen wird. Für die Hypersensitivitätsangiitis ist besonders charakteristisch, daß sich die Veränderungen an den Gefäßen der verschiedensten Organe und Gewebeprovinzen ungefähr im gleichen Stadium befinden, und daß chronische Gefäßläsionen oder narbige Endstadien nicht gefunden werden können, wie es bei der Periarteriitis nodosa typischerweise der Fall ist. Die Krankheitsdauer beträgt bei der Hypersensitivitätsangiitis meist nur wenige Tage bis zu einem Monat. Die Erkrankung führt in der Regel zum Tode, bei längerer Krankheitsdauer am häufigsten durch Nierenversagen. Die Hypersensitivitätsangiitis wird als einzige nekrotisierende Angiitis ätiologisch und pathogenetisch definiert. ZEEK rechnet in diese Gruppe Fälle mit Serumkrankheit sowie die nach Sulfonamid-, Penicillin-, Thiouracil- oder Jodmedikation beobachteten Fälle. RANDERATH bezweifelt jedoch, daß die erwähnten Substanzen allein

ursächlich für die nekrotisierende Arteriitis verantwortlich gemacht werden können. Er hält es für wahrscheinlich, daß bei bestehenden Infekten, oder auch schon vorhandenen Arteriitiden durch die obengenannten Substanzen der entzündliche Prozess in die Gefäßwand lokalisiert, oder in der Gefäßwand verstärkt werden kann.

A - 2 .

Die Bezeichnung Plasmazelle wurde von WALDEYER 1875 eingeführt, der damit jedoch eine Gruppe recht unterschiedlicher perivascularer Zellen benannte, die sich durch eine starke Basophilie des Cytoplasmas auszeichnete. Erst CAJAL und UNNA erkannten um 1890 die Plasmazelle als besondere Zellart. RUSSEL beschrieb im gleichen Jahr die nach ihm benannten, mit Fuchsin färbbaren Einschlüsse, die nur in Plasmazellen vorkommen. MARSCHALKO zeigte 1895, daß die perinucleäre Aufhellung ein besonderes Kennzeichen der Plasmazellen und daher von diagnostischer Bedeutung ist. Typische Plasmazellen werden daher auch als Marschalkos Plasmazellen bezeichnet. APITZ konnte schließlich neben den hyalinen Russel'schen Einschlusskörperchen kristallartige Strukturen im Cytoplasma nachweisen und brachte sie mit der Eiweißsynthese durch die Plasmazellen in Zusammenhang.

Die Plasmazellen sind kugelige oder ovoide, vielfach polyedrische Elemente mit kleinem rundlichem Kern, der in der Regel exzentrisch liegt. Doppelkerne sind nicht selten. Der Innenseite der Kernmembran sind größere Chromatinbrocken angelagert ("Radspeichenkern"). Das verhältnismäßig reichliche, bereits im Lichtmikroskop oft eine wabige Struktur aufweisende Cytoplasma zeigt eine außerordentlich starke Basophilie, die auf den Gehalt an Ribonukleinsäuren zurückzuführen ist; die Pyroninfärbung ist demgemäß stark positiv. Um den Kern stellt sich ein lichter Hof, das "Archoplasma", dar. Das Cytoplasma der ausgereiften Plasmazelle besteht im wesentlichen wie BRAUNSTEINER, FELLINGER und PAKESCH aufgrund elektronenmikroskopischer Analysen zeigen konnten, aus dem Ergastoplasma und dem Golgi-Apparat. Das Ergastoplasma stellt ein System paralleler, zumeist konzentrisch um den Kern und um die Mitochondrien geordneter, etwa 80 $\text{\AA}$ dicker Membranen dar, die miteinander anastomosierende 400 - 800 $\text{\AA}$ breite Ergastoplasmalamellen formen. An der Innenseite liegen in regelmäßigen Abständen von 200 - 300 $\text{\AA}$ etwa 120 - 150 $\text{\AA}$ messende dunkle Körnchen, die sogenannten Palade'schen Granula. Zwischen jeweils zwei Ergastoplasmalamellen befinden sich schlauchartige Hohlräume, die mit homogenem Inhalt gefüllt scheinen. Der Golgi-Apparat liegt in der kernnahen Zone und entspricht dem Archoplasma. Im Cytoplasma verteilt finden sich noch Mitochondrien mit der bekannten

lamellären Innenstruktur; rundliche oder ovale Einschlüsse, die den Russel'schen Körperchen entsprechen, sowie kristallgitter-ähnliche Einschlüsse.

Über die Herkunft der Plasmazellen wurden unterschiedliche Auffassungen vertreten. Während UNNA die Plasmazelle von den Fibrocyten ableitete, und CAJAL sie auf die "Keimzellen" des Bindegewebes zurückführte, vertrat MARSCHALKO die Ansicht, daß sie von den Lymphocyten abstammen. Schließlich führte PAPPENHEIM, der mehrere Plasmazellarten unterschied, jede Art auf eine besondere Stammzelle zurück.

Während die Theorie UNNAS keinen Anklang fand, wurde die lymphocytaire Lehre stark beachtet. Die Anhänger dieser Theorie stützten sich hauptsächlich auf die morphologische Ähnlichkeit von Lymphocyten und Plasmazellen, auf ihr gemischtes Vorkommen und auf die Beobachtungen von Übergangsformen. PAPPENHEIMS Lehre von der phyletischen Abstammung der Plasmazellen fand vorübergehend ebenfalls viele Anhänger.

Weitgehende Anerkennung findet heute die Ansicht, daß die Plasmazellen von den Plasmoblasten und diese von den undifferenzierten Mesenchymzellen abstammen. Diese Lehre wird u.a. von ROHR, UNDRITZ und FLEISCHHACKER vertreten.

Die Entwicklung der "Proplasmocyten" zu Plasmazellen wurde von BING, FAGRAEUS und THORELL genau untersucht. Wie diese Autoren zeigen konnten, geht sie unter Verlust des in den Nukleolen enthaltenen Ribonucleoproteids und unter gleichzeitiger Abnahme der Kernplasma-relation vor sich, wobei die Ribonucleoproteidkonzentration im Cytoplasma annähernd gleichbleibt. Die Plasmazellen sind das Endprodukt dieser Entwicklung. Ihr Untergang erfolgt unter Pyknose und Karyorrhexis.

Bereits 1931 wurde von HÜBSCHMANN den Plasmazellen eine entgiftende Funktion zugeschrieben. Aber erst die Einführung der Sternalmarkuntersuchung brachte entscheidende Fortschritte der Erkenntnis über die Funktion dieser Zellen.

Bereits MAGNUS - LEVY wies auf die starke Hyperglobulinämie beim Plasmocytom hin, doch erst BING und PLUM kamen zu dem Schluss, daß die Bildung der Globuline mit diesen und anderen zum RES gehörigen Zellen verknüpft sei.

ROHR und MARKOFF schrieben erstmalig allein den Plasmazellen die Eiweißbildung zu. FLEISCHHACKER stellte eine Korrelation zwischen Globulingehalt des Plasmas und Plasmazellzahl im Knochenmark auf, die seitdem bei einer großen Zahl unterschiedlicher Erkrankungen bestätigt wurde.

Ein weiteres sehr wichtiges klinisches Argument für diese Zusammenhänge ergab sich in neuerer Zeit durch das Fehlen oder die hochgradige Verminderung von Plasmazellen bei Krankheitsfällen von Agammaglobulinämie mit Antikörpermangelsyndrom. Schon vorher war es durch Untersuchungen von GORMSEN bekannt, daß Neugeborene in den ersten drei Lebensmonaten keine Plasmazellen aufweisen und demgemäß keine Antikörper bilden.

Nachdem Kliniker so wichtige Gründe für die plasmazelluläre Globulin- und Antikörperbildung vorbringen konnten, gelang es im Tierexperiment diese Befunde zu bestätigen und zu erhärten. BJORNEBOE und GORMSEN zeigten, daß im Verlauf von Immunisierungsvorgängen beim Kaninchen am 3. bis 5. Tag nach Injektion von Pneumokokken eine starke Wucherung von Plasmazellen in der Milz einsetzt und Antikörper vom 7. Tage ab nachweisbar sind. Dieselbe Arbeitsgruppe bestimmte dann den Antikörpergehalt in verschiedenen Körpergeweben und fand eine starke Erhöhung in plasmazellreichen Geweben. Nach ihren Berechnungen enthalten Plasmazellen etwa 20 % ihrer Zellmasse an Antikörpern.

FAGRAEUS wies nach, daß die rote Milzpulpa, die reich an Plasmazellen ist, in Zellkulturen mehr Antikörper produziert als die weiße Pulpa. Wird das Gewebe am 3. Tage nach Antigenapplikation explantiert, wo große unreife Zellen überwiegen, so erreicht die Antikörperproduktion in der Kultur erst nach 12 - 24 Stunden den Höhepunkt. Wird am 5. Tage explantiert, wo sich vorwiegend reife Plasmazellen vorfinden, so erreicht die Antikörperbildung bereits in den ersten 12 Stunden ihr Maximum.

Es wurde auch versucht, die antikörperbildende Funktion der Plasmazellen direkt an einzelnen Zellen zu untersuchen.

MOESCHLIN und DEMIRAL konnten an Zellaufschwemmungen der Milz von mit Typhus - Paratyphusvaccine vorbehandelten Kaninchen am 5., 6. und 7. Tag nach der intravenösen Reinjektion der Vaccine eine rasch einsetzende Agglutination der Paratyphusbazillen nachweisen. Die Milzzellaufschwemmungen der Kontrolltiere und von Immuntieren,

die erst 2 bis 3 Wochen nach der Reinjektion bei einem noch sehr hohen Agglutinin-titer im Blut untersucht wurden, zeigten hingegen keine Agglutinationsfähigkeiten.

COONS und Mitarbeiter markierten schließlich Antigene mit Fluoresceinisocyanat und fanden die entsprechende Fluoreszenz nach Injektion bei immunisierten Tieren im wesentlichen in Plasmazellen. Der direkte Nachweis und der Ablauf der Globulin- bzw. Antikörperbildung durch die Plasmazellen werden durch elektronenmikroskopische Untersuchungen erbracht. Plasmazellen weisen ein ausgeprägtes organisiertes Ergastoplasma auf, wie es sonst nur in proteinsezernierenden Zellen (z.B. exokrine Pankreaszellen, Parotiszellen, Prostata- und Samenblasenzellen) zu finden ist. Am stärksten ist das Ergastoplasma bei reifen Plasmazellen entwickelt, wo es mit Ausnahme der Golgi - Zone das gesamte Cytoplasma ausfüllt. Die Ausbildung des Ergastoplasmas ist vom Funktionszustand der Zelle abhängig.

Im Verlauf von Immunisierungsvorgängen konnte nun die Ausbildung dieses Ergastoplasmas in allen Stufen verfolgt werden. In den lymphoiden Retikulumzellen der Milz, der Lymphknoten und des Knochenmarks bilden sich 24 bis 28 Stunden nach Injektion des Antigens die ersten endoplasmatischen Auftreibungen aus, an die sich die bis dahin diffus im Cytoplasma verstreuten Ribonucleoproteidgranula anlagern. Nach 3 bis 5 Tagen, kurz vor dem Höhepunkt des Antikörpertiters im Plasma, sind typische Plasmazellen ausgebildet.

Zusammenfassend darf gesagt werden, daß die Bedeutung der Plasmazellen für die Synthese der Gammaglobuline nach den heutigen Befunden kaum mehr ernsthaft infrage gestellt werden kann.

Eine Gesamtvermehrung der Plasmazellen, in vivo am ehesten durch Sternalpunktion nachweisbar, findet sich gemäß der antikörper- und globulinbildenden Funktion dieser Zellen beim multiplen Myelom, bei chronischen Infektionskrankheiten, rheumatischen Erkrankungen, gewissen Leberkrankheiten, gewissen Tumoren und bei allergischen Erkrankungen. Zu den Infektionskrankheiten, die eine Plasmocytose verursachen, gehören gewisse Tropenkrankheiten (z. B. Kala Azar, Lepra), Endocarditis lenta, Sarkoidose, Tuberkulose, venerische Erkrankungen, chronische Eiterungen und Häemophilus - und Virusinfektionen (Influenza, Masern, Keuchhusten). Unter den rheumati-

schen Erkrankungen sind besonders Lupus erythematodes disseminatus, rheumatoide Arthritis und Polyarthriti s rheumatica durch Plasmocytose ausgezeichnet. Zu den Lebererkrankungen, die mit einer Plasmazellenvermehrung einhergehen, gehören Hepatitis und Leberzirrhose. Daß Tumoren mit Plasmocytosen verbunden sein können, wurde mehrfach beschrieben. Die stärkste Plasmocytose kommt jedoch beim Myelom vor. Schließlich werden hohe Plasmazellzahlen bei Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Serumkrankheit, Arzneimittelallergie, Kontaktekzemen, Pollenallergie und hyperergischen Gefäßerkrankungen gesehen.

A - 3.

Die Begriffe Paraprotein und Paraproteinämie wurden 1940 von APITZ geprägt, der damit die für blutfremd gehaltenen Myelomproteine in Plasma, Urin und Geweben von den normalen Bluteiweißkörpern abheben wollte. Vor ihm hat bereits MAGNUS - LEVY von ihrer Blutfremdheit gesprochen. Seitdem gelten die Paraproteine als Produkt einer endogen verursachten Eiweißkörperfehlsynthese, wie es RANDERATH später formulierte.

Vom Kliniker werden alle Proteine als Paraproteine bezeichnet, die in der Elektrophorese des Blutserums oder auch des eiweißhaltigen Urins eine ungewöhnliche, schmale Bande bilden. Sie haben zumeist eine den normalen Beta- und Gammaglobulinen ähnliche Wanderungsgeschwindigkeit. Selten liegen diese auch im Bereich der normalen Alphaglobuline. Aus diesem Grund hat man von Alpha-, Beta- oder Gammaparaproteinbanden gesprochen. Seitdem Bluteiweiße auch in der Ultrazentrifuge untersucht wurden, trat als weitere Charakterisierung die Angabe der Sedimentationskonstanten hinzu. Schließlich erlaubte dann die Einführung der Immunelektrophorese durch GRABAR und WILLIAMS eine klare Typendifferenzierung der Paraproteine. Danach werden heute Gamma - G -, Gamma - A -, Gamma - M - und neuerdings Gamma - D - Paraproteine unterschieden.

Diese 4 Paraproteine werden aus schweren Polypeptidketten (heavy chains, H - Ketten) mit einem Molekulargewicht um 60 000 und leichten Polypeptidketten (light chains, L - Ketten) mit einem Molekulargewicht um 20 000 gebildet, die durch Disulfidbrücken verbunden sind. Durch die Ausbildung von Polymeren unterscheiden sie sich in ihrem Molekulargewicht sowie u.a. durch ihren verschiedenen Kohlenhydratgehalt.

Neben den erwähnten 4 Haupttypen der Paraproteinosen können differentialdiagnostisch noch, je nachdem welche Polypeptidketten überwiegen, zwei weitere Krankheitsbilder abgetrennt werden:

1. Die Franklin'sche Krankheit (heavy chain - disease).

Hierbei findet man neben einer Proliferation von Retikulum- und Plasmazellen in Lymphknoten und Milz eine Vermehrung der schweren Polypeptidketten (heavy chains) im Blutserum.

2. Das Bence - Jones Paraprotein, das bei überschießender

Bildung freier L - Ketten (light chains) vorwiegend im Urin nachzuweisen ist (mikromolekulares Plasmocytom).

Nach MÄRKI und WUHRMANN lassen sich die heute bekannten Krankheitsbilder, bei denen Paraproteine auftreten können, in drei Gruppen zusammenfassen:

1. Die erste Gruppe umfasst das Plasmocytom (multiples Myelom, Morbus Kahler) und die Makroglobulinämie Waldenström, bei denen die Paraproteinämie ein Kardinalsymptom der Erkrankung darstellt.
2. Die zweite Paraproteinämie - Gruppe enthält weitere neoplastische Wucherungen des lympho-plasmo-retikulären Systems (insbesondere die chronische Lymphadenose, Lympho- und Retikulosarkome), die ausnahmsweise mit einer Paraproteinämie einhergehen können.
3. Die dritte Gruppe umfasst die Patienten, bei denen im Blut Paraproteine in relativ geringer Konzentration von 0,6 - 1,8 g/% auftreten, ohne daß klinische oder hämatologische Zeichen einer lympho - retikulären Erkrankung nachzuweisen sind ("Rudimentäre Paraproteinämie ").

Legt man als Kriterien für die Beurteilung und Einordnung der Paraproteinämie die Morphologie, die Immunelektrophorese und die Sedimentationsanalyse zugrunde, so findet man als typische Vertreter dieser Krankheitsgruppe das Plasmocytom und die Makroglobulinämie Waldenström. In ihren klassischen Bildern sind sie wie folgt charakterisiert: Das Plasmocytom durch eine plasmocelluläre Proliferation und Vermehrung normal schwerer (7 S), aber abartiger Globuline vom Gamma - G, Gamma - A - oder vom Intermediärtyp; die Makroglobuline dagegen durch eine vorwiegend lymphoide Zellproliferation mit pathologischer Vermehrung der Makroglobuline vom Gamma-M - Typ. Abgesehen von der in diesem Zusammenhang nicht interessierenden klinischen Symptomatik zeigen die beiden Krankheitsbilder in ihren typischen Erscheinungsformen noch gewisse Besonderheiten hinsichtlich der Wachstumsform der malignen Zellen. So ist das

Plasmocytom häufig gekennzeichnet durch tumorartig angeordnete Zellnester, die röntgenologisch als osteolytische Skelettherde imponieren, während die Makroglobulinämie als myelogene Retikulo-matose (ZOLLINGER) eher mit einer diffusen Durchsetzung des Knochenmarks einhergeht, was röntgenologisch dann meist als diffuse Osteoporose in Erscheinung tritt.

Das eben skizzierte klassische Bild der beiden Erkrankungen ist zwar häufig zu beobachten, aber nicht die Regel. Auch bei morphologisch gesichertem Myelom fällt die Elektrophorese gelegentlich ganz normal aus. In diesen Fällen können die Paraproteine vorwiegend aus L - Ketten gebildet sein, sind dann als Bence - Jones - Proteine harnfähig und können auf diese Weise aus dem Serum verschwinden (sog. mikromolekulares Plasmocytom). Diese Fälle entgehen dann leicht der Diagnose (SCHEURLEN). Es liegen aber auch Beobachtungen vor, die sowohl beim Plasmocytom als auch bei Waldenström - ähnlichen Krankheitsbildern Paraproteine vermissen lassen.

In den letzten Jahren wurden vereinzelt auch bei chronischen Lymphadenosen, insbesondere bei sub- und aleukämischen Formen, bei Lympho- und Retikulosarkomen, bei Retikulose, bei Osteomyelose, bei Paraleukoblastenleukämie, bei Letterer- Siwe'scher und Hand - Schüller - Christian'scher Erkrankung Paraproteine im Blut nachgewiesen. Allen diesen Erkrankungen ist eine Wucherung von Elementen, die vom lympho-retikulo - histiocytären System abstammen, gemeinsam.

Alle diese physiologischen Gammaglobulinkomponenten werden von Elementen dieses Systems, insbesondere von Knochenmarksplasmazellen und den Germinoblasten der Keimzentren gebildet. Neoplasiezellen, die vom lympho - retikulo - histiocytären System abstammen, können offenbar in Ausnahmefällen, auch wenn sie nicht den morphologischen Aspekt und die Eigenschaften von Myelom - oder Makroglobulinämiezellen aufweisen, die Fähigkeit zur Synthese von Gammaglobulinen beibehalten.

Die dritte und heute weitaus am häufigsten zu beobachtende Gruppe umfasst die sog. rudimentären oder idiopathischen Paraproteinämien, bei denen eine Erkrankung des lympho - plasm - retikulären Systems nicht fassbar ist.

MÄRKI und WUHRMANN beobachteten von 1952 bis 1961 in ihrem Krankengut während je zwei Jahren im Durchschnitt sieben neue Paraproteinträger. Das klinische Bild entsprach durchwegs einem typischen Plasmocytom oder einer Makroglobulinämie Waldenström. Durch die systematische Anwendung der immunoelektrophoretischen Serumproteinanalyse bei allen klinisch oder eiweißchemisch ungeklärten Befunden wurden in den Jahren 1962 und 1963 bisher 22 nicht bekannte Paraproteinträger erfasst. Unter diesen fanden sich, entsprechend dem früheren Jahresdurchschnitt 7 Patienten mit einem Plasmocytom. Ein Kranker litt an einer Paramyeloblastenleukämie mit Makroglobulinämie und war somit der Gruppe 2 zuzurechnen. Die restlichen 14 Paraproteinträger waren in die Gruppe der rudimentären oder idiopathischen Paraproteinämie einzureihen.

Über weitere 33 Patienten mit idiopathischer Paraproteinämie berichtete RIVA, die er in den Jahren 1959 bis 1964 neben 126 Fällen von Myelom, 33 Fällen von Morbus Waldenström und 15 Fällen von malignen Lymphomen beobachten konnte.

Bei den 33 Patienten handelt es sich um 10 Patienten mit Karzinomen, 5 Patienten mit Tuberkulose oder Morbus Boeck, 3 Patienten mit Leberzirrhose, 5 Patienten mit verschiedenen Leiden und zehnmal um Zufallsbefunde. RIVA folgerte, daß aufgrund der klinischen Befunde und der Verlaufsbeobachtungen angenommen werden darf, daß Paraproteinämien ohne entsprechende celluläre Neoplasien vorkommen. OWEN beschrieb 10 Fälle, wovon mindestens 3 nicht in eine der verschiedenen Gruppen von Neoplasien des lympho - plasmo - retikulären Systems eingereiht werden können. KNEDEL gelang es, aus einer großen Anzahl von Elektrophoresen die scharf homogene Linie eines rasch wandernden Gammaglobulins, insgesamt bei 30 Patienten mit verschiedenen Krankheiten, wie Tuberkulose, Cholezystitis, Polyarthrit, Nephropathie, Hypertonie und auch bei einigen Gesunden festzustellen. OGRYZLO fand einen schmalbasigen abnormen Gradienten in einigen Fällen von Kollagenosen. SCHOBEL und WEWELKA beschrieben die sog. kryptogene Paraproteinämie bei 6 Personen. KAPPLER fand eine Paraproteinämie bei zwei Kranken mit chronischer Lungentuberkulose und einem Diabetiker mit Bronchial - Asthma.

Schließlich beschrieben RADL und MASOPUST fünf Fälle von idiopathischer Paraproteinämie und rechneten zu dieser chronisch - entzünd-

liche Prozesse (chronische Lungentuberkulose, Arthritiden), ferner Kollagenosen, Lebercirrhosen sowie andere autoimmunsierende Krankheiten, deren gemeinsames Merkmal die Erhöhung der Immunisierungsvorgänge im Organismus begleitet von einer Vermehrung morphologisch normaler Plasmazellen ist.

A - 4.

Die Entdeckung eigenartiger konzentrischer Körper im Gehirn, die sich mit Jod- und Schwefelsäure blau färbten, veranlasste RUDOLPH VIRCHOW 1853 von einer der pflanzlichen Zellulose oder stärkeähnlichen Substanz zu sprechen und sie als Amyloid zu bezeichnen. Durch das eigentümliche färberische Verhalten dieses Stoffes gelangte er zu der Auffassung, daß im Amyloid ein der Stärke und der Zellulose isomere Substanz vorläge. Diese Interpretation erwies sich jedoch ebenso als unrichtig wie die Vermutung MECKELS, daß die Blaufärbung des Amyloids durch Jod- und Schwefelsäuresätze von einem Gehalt an Cholesterin herrühre. Seit den ersten noch auf VIRCHOW zurückgehenden Versuche einer chemischen Analyse der Amyloidsubstanz mit Nachweis einer positiven Xanthoproteinreaktion als Beweis der Proteinnatur des Amyloids brachten die Arbeiten von FRIEDREICH und KEKULÉ, KÜHNE und RUDENEFF, KRAWKOW, NEUBERG und EPPINGER im Zusammenhang mit dem Nachweis verschiedener Aminosäuren und vor allem in der Elementaranalyse das endgültige Ergebnis, daß zumindest ein Großteil der Amyloidablagerungen aus Eiweißkörpern besteht. SCHMIDEBERG wies 1920 auf die Verwandtschaft des Eiweißkörpers Amyloid mit den Globulinen des Blutserums hin, die nach chemischen Untersuchungen BÜRGERS bei Untergang von körpereigener Substanz erhöht sind. Neuere Untersuchungen von LETTERER, GEROK und SCHNEIDER mit quantitativen papierchromatischen Methoden lassen vermuten, daß das Amyloid kein einheitlich zusammengesetzter Eiweißkörper ist, womit auch der wechselnde Ausfall der Farbreaktionen in Zusammenhang gebracht wird (LETTERER, MISSMAHL). Sie rechnen das Amyloideiweiß zu den sauren Eiweißkörpern, das eng mit den Serumglobulinen verwandt ist und sehen im Amyloid einen Mischkörper, der sich mindestens aus zwei Proteinen, die sich in wechselnden Mengenverhältnis untereinander vereinigen, zusammensetzt. Dafür sprechen auch die unterschiedlichen Werte der Aminosäureanalyse (LETTERER, NEUBERG), wobei sämtliche natürlich vorkommende Aminosäuren im Eiweißanteil der Amyloidsubstanz nachgewiesen werden konnten. Es kann heute als gesichert angenommen werden, daß diese beiden Proteine weder rein globulärer noch rein fibrillärer Natur sind, sondern zwischen den

molekularlöslichen globulären und den weitgehend unlöslichen fibrillären Eiweißkörpern stehen.

Auch die Ergebnisse PERNI'S, SCHNEIDER'S, WUNDERLY'S und HÜSSELMANN'S, die mit der Papierchromatographie beim Leberamyloid in der Aminosäurezusammensetzung Ähnlichkeit mit einem Betaglobulin aus normalem Bluteserum feststellten, sprechen für die Herkunft des Amyloids aus dem Bluteiweiß. Die Untersuchungen von VIRCHOW, FRIEDREICH und KEKULÉ, HANSSSEN, EPPINGER, HASS und HÜSSELMANN führen zu dem Schluss, daß es sich beim Amyloid um einen zusammengesetzten, durch Fermente nur schwer angreifbaren Eiweißkörper mit angelagerten, abdaubaren und abspaltbaren eiweißhaltigen und vielleicht auch eiweißfreien Gruppen handelt.

Mit dem chemisch - analytischen Nachweis einer Polysaccharidfraktion im amyloidhaltigen Gewebe durch HASS hat die Kenntnis der stofflichen Zusammensetzung der Amyloidsubstanz einen neuen Impuls erfahren. HASS konnte aus Acetontrockenpulver von amyloidbefallenen Lebern, Milzen und Nieren nach chronischer Lungentuberkulose eine alkalilösliche Fraktion gewinnen, die 0,5 - 1,5 % Polysaccharide enthielt. Als wesentliche reduzierende Bestandteile fanden sich 30 - 40 % Hexosamine, darunter 10 % mit Acetylrest und bis zu 40 % Uronsäuren. Der Schwefelgehalt war mit 3 - 4 % relativ hoch. Unter Verfeinerung des Extraktionsverfahrens und der analytischen Methode gelang KLENK und FAILLARD im Acetontrockenpulver einer Amyloidleber bei allgemeiner Amyloidose der Nachweis von Neuraminsäure. In neuester Zeit hat LINDLAR die an die Amyloidsubstanz gebundenen neutralen Zucker einer papierchromatographischen Analyse unterworfen. Er konnte aus Methanol - Aceton - Trockenpulver von 3 Milzen mit starkem Amyloidbefall (Schinkenmilz) nach tryptischer Verdauung und bei salzsaurer Hydrolyse des Verdauungsrückstandes Galaktose, Glukose und Mannose, und in Spuren Fructose als im Amyloideiweiß gefundene Zucker nachweisen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es sich beim Eiweiß - Kohlenhydrat - Komplex der Amyloidsubstanz um ein schwach saures Glykoproteid ohne wesentlichen Gehalt an Chondroitinschwefelsäure handelt, das wahrscheinlich in carboxylierter Form vorliegt. Neben den sauren Glykoproteiden enthält die Amyloidsubstanz weitere teils pepsinabdaubare, teils fest verankerte PAS -positive nicht

glykogenartige Polysaccharide.

Neben der eingangs bereits beschriebenen positiven Jod- und Jodschwefelsäurereaktion zeigt das Amyloid eine zweite eigentümliche Reaktionsfähigkeit, nämlich die metachromatische Reaktion mit Methyl - bzw. Kresyl- oder Gentianaviolett und mit Toluidinblau. Diese gab Veranlassung, der chemischen Verwandtschaft der Amyloidsubstanz mit sauren Mucosacchariden, insbesondere des Knorpels und damit den Nachweis von Chondroitinschwefelsäure auf den Grund zu gehen.

Mit der Entdeckung der spezifischen Anfärbbarkeit des Amyloids durch Kongorot (BENNHOLD 1922) fanden Studien zur Aufklärung der micellaren bzw. grobmolekularen Struktur der Amyloidsubstanz ihre ersten Impulse. Bereits DIVRY und später ROMHANYI beobachteten eine Verstärkung der Doppelbrechung des Amyloids nach Kongorotfärbung. Letzterer hat daraus den Schluss gezogen, daß durch die Kongorotbindung lediglich eine an sich Doppelbrechung gebende Struktur des Amyloids stärker hervorgehoben wird. MISSMAHL hat, von der Beobachtung ausgehend, daß die Amyloidablagerung an der retikulären Faser beginnt, die Trennfläche von Epithel zu Bindegewebe bzw. Grenzlamelle der kleinsten Gefäße ist und daß offensichtlich auch in die Amyloidsubstanz eine unterschiedliche Menge maskierter Bindegewebsfasern eingeschlossen ist (MISSMAHL und HARTWIG), die Feinstruktur des retikulären Bindegewebes mit polarisationsoptischen Mitteln untersucht. Dabei fand sich eine geringe Eigendoppelbrechung der Einzelfibrille, die sich aus einer negativen Eigen- und positiven Formdoppelbrechung von Lipoiden zusammensetzt. Die Lipide müssen entsprechend ihres polarisationsoptischen Verhaltens senkrecht zur Längsachse der Elementarfibrille in der Zwischensubstanz liegen. Am ungefärbten Schnitt amyloidhaltiger Organe ist die Gesamtdoppelbrechung des retikulären Gewebes wesentlich verstärkt, um schließlich durch die Kongorotfärbung eine erhebliche und zusätzliche Steigerung zu erfahren.

Die bereits durch die Amyloidablagerung verstärkte Gesamtdoppelbrechung des retikulären Gewebes und eine Änderung ihrer Zusammensetzung werden von MISSMAHL dahingehend gedeutet, daß unter pathischen Umständen der Lipoidgehalt der Faserzüge schwindet

und dadurch im Frühstadium der Amyloidablagerung Platz für eine gerichtete Einlagerung von Eiweißmolekülen geschaffen wird. Damit konnten erstmals Frühstadien der Amyloidausfällung polarisationsoptisch erfasst und die Bedeutung der Feinstruktur der retikulären Fasern für den Beginn der Amyloidablagerung hervorgehoben werden. Heute besteht im Hinblick auf das elektronenoptische Bild der Amyloidablagerungen (CÁsar, COHEN und CALKINS) kein Zweifel, daß in späteren Stadien und insbesondere mit dem Sichtbarwerden des Amyloids unter dem Lichtmikroskop die Amyloidablagerungen weit über das Areal der retikulären Faserzüge hinausgewachsen sind, unter Ausbildung eigener recht dicht liegender und teilweise parallel gepackter Faserzüge.

Wesentliche Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung wie im physikalisch - chemischen Verhalten des typischen Amyloids bei der allgemeinen Amyloidose gegenüber dem lokalen Amyloid oder Paramyloid, auf deren Abgrenzung noch näher eingegangen werden soll, konnten bisher nicht festgestellt werden. Die oft wechselnden Farbreaktionen lassen jedoch stoffliche Unterschiede vermuten. Nicht nach chemischen, wohl aber nach morphologischen und ätiologischen Gesichtspunkten lassen sich verschiedene Amyloidoseformen unterscheiden.

Nach KRÜCKE (1959) können die Amyloidosen nach dem bevorzugten Befall bestimmter Gefäßstrecken sowie der Art und Ausbreitung der Amyloidablagerungen in den verschiedenen Organen und Geweben wie folgt eingeteilt werden:

A. Typ I: Allgemeine Amyloidose:

- a) Sagomilztyp
- b) Schinkenmilztyp

B. Typ II: Paramyloidose:

- a) Generalisiert
- b) Lokalisiert

C. Misch- und Übergangsformen (atypische Amyloidosen) .

Die allgemeine oder sekundäre Amyloidose findet sich gewöhnlich bei Erkrankungen, die mit starkem Gewebszerfall einhergehen, wie

z. B. bei Osteomyelitis, Tuberkulose und Karzinom. Die beiden Untergruppen dieser Amyloidoseform wurden von TERBRÜGGEN aufgestellt. Beim Sagomilztyp findet sich in der Milz eine follikuläre und perifollikuläre Amyloidose, während die Zentral- und Trabekelararterien frei sind; gelegentlich findet sich Amyloid in der Wand der Pinselararterien. Die Leber zeigt eine ausgesprochene Amyloidose mit pericapillärer Ablagerung; die interlobulären Arterien sind bei diesem Typ frei oder nur geringfügig beteiligt. Eine Schleimhautamyloidose mit pericapillärer Ablagerung ist im Pylorusanteil des Magens und im Dünndarm nachweisbar. Die Nebenniere ist beim Sagomilztyp gewöhnlich gering oder mittelgradig amyloidentartet, die kleinen Arterien der Kapsel sind meist frei. An den Nieren ist immer eine geringgradige oder höchstens mittelgradige Amyloidose der Glomerula, aber ohne Verödung derselben nachweisbar; die Amyloidose greift nur auf die Vasa afferentia über, während die übrigen Rindenarterien frei von Amyloid sind. Deshalb finden sich beim Sagomilztyp niemals eine amyloidbedingte Niereninsuffizienz.

Für den Schinkenmilztyp ist eine Amyloidose der Milzpulpa kennzeichnend, die auch auf die perifollikulären Räume übergreifen kann. Außerdem sind die Zentralarterien amyloidentartet. Die Leber selbst ist hierbei frei von Amyloid, während die interlobulären Arterien befallen sind. Beim Schinkenmilztyp scheint eine Schleimhautamyloidose im großen und ganzen zu fehlen; dafür ist aber regelmäßig eine Amyloidinfiltration der Wandung der submukösen Arterien vorhanden. Die Nebennierenamyloidose ist oft hochgradig und mit Atrophie der Epithelien bei gleichzeitiger Amyloidose der Kapselararterien verbunden. Außerdem findet sich eine massive Nierenamyloidose mit Vergrößerung und Verödung der Glomerula und eine regelmäßige Beteiligung der Aa. rectae und der freien Arterien der Rinde und der Rindenmarkgrenze, weshalb für diesen Ablagerungstyp eine Niereninsuffizienz mit Ausgang in Urämie charakteristisch ist.

Der Begriff der Paramyloidose wurde von PICHINI und FABRIS für alle die Fälle aufgestellt, die von der klassischen allgemeinen Amyloidose abwichen; sie unterschieden eine lokale von einer syste-

matisierten oder vaskulären Form der Paramyloidose.

Bereits LUBARSCH trennte aufgrund von Beobachtungen an drei eigenen Fällen sowie Beschreibungen anderer Autoren von der typischen Amyloidose das Bild der sog. atypischen Amyloidose ab, das der Paramyloidose entspricht und durch folgende Besonderheiten von der typischen Amyloidose abweicht:

1. Fast völliges Freibleiben der von der typischen Amyloidose bevorzugten Organe.
2. Vorwiegender Befall der bei der typischen Amyloidose gering oder nicht betroffenen Organe (Herz, Lungen, glatte und quergestreifte Muskulatur, Haut usw.).
3. Knoten oder knötchenförmiges Auftreten der Ablagerungen.
4. Unterschiede im färberischen Verhalten.
5. Fehlen einer nachweisbaren Grundkrankheit.

APITZ reiht die Paramyloidose in eine eigene Gruppe der sog. Paraproteinosen ein, wobei er das Paramyloid als spezifisches Produkt der Plasmocytomzellen auffasst; die Paramyloidose kommt nach seiner Ansicht folglich nur bei Plasmocytomträgern vor. Er ist der Meinung, daß die sog. Amyloidtumoren in Gegenwart von wuchernden Plasmazellen auftreten, und er möchte die Bezeichnung Amyloidtumoren durch knotiges oder tumorförmiges Paramyloid ersetzt wissen. Außerdem finde sich das Paramyloid ganz allgemein in rein mesenchymalen Geweben abgelagert, die vom gewöhnlichen Amyloid verschont bleiben, wie in der quergestreiften Muskulatur des Herzens und des Skeletts, der Zunge, im periaarticulären Gewebe, in der Lunge und im Unterhautfettgewebe.

APITZ trennt also die Paramyloidose von der typischen und atypischen Amyloidose ab, und sieht in der atypischen Amyloidose nur eine besondere Art der Verteilung echten Amyloids.

Kausal-genetisch fasst man das Amyloid heute als Ausdruck einer Eiweißstoffwechselstörung auf, die örtlicher oder allgemeiner Natur sein kann. Es handelt sich bei Amyloid um ein Eiweißpräzi-

pitat, das extracellulär als Folge einer Antigen - Antikörperreaktion im Rahmen eines immunbiologischen Geschehens entsteht (LOESCHKE, LETTERER, DOMACK, LEUPOLD). Dafür sprechen besonders die tierexperimentellen Untersuchungen. Parenterale und perorale Einverleibung eiweißhaltiger und eiweißfreier Stoffe führten zur Entstehung von Amyloid und bestimmten Veränderungen der Bluteiweißkonstellation. Es kommt dabei zu einem deutlichen Anstieg der Globuline und einem Abfall der Albumine. Unter den grobdispersen Eiweißkörpern scheint den Gammaglobulinen die Hauptbedeutung zuzufallen, zumal es nach Verabfolgung von Cortison (SCHNEIDER), das offenbar die Eiweißsynthese hemmt, zu einem starken Abfall der Gammaglobuline kommt und die Amyloidbildung verhindert wird. Erkrankungen, die mit Gewebszerfall einhergehen, besonders bösartige Geschwülste, führen erfahrungsgemäß zu deutlichen Veränderungen im Bluteiweißbild mit auffallender Vermehrung der Globuline; dabei wird wie im Tierversuch, im Laufe der Erkrankung die Präzipitation zu Amyloid erfolgen können. Amyloid entsteht im Rahmen einer gestörten Eiweißsynthese (SCHNEIDER), die sich in einer Dysproteinämie oder Paraproteinämie (RANDERATH) als Folge mesenchymaler und parenchymaler Reaktionen des Organismus einer krankmachenden Einwirkung gegenüber ausdrückt und wahrscheinlich die Folge immunbiologischer Veränderungen ist, die als Präzipitat in Erscheinung treten.

B

Wir konnten gemeinsam mit der 2. Medizinischen Klinik des Städt. Krankenhauses Moabit einen Erkrankungsfall beobachten, der sich uns als Kombination einer hyperergischen Arteriitis, Plasmocytose des Knochenmarks, Paraproteinämie und Paramyloidose darstellte.

Es handelt sich um eine 63jährige Frau A. H. (Aufnahme - Nr. 3650 - 67), die folgende Anamnese bot:

1911 Paratyphus.

1930 Myomenukleation, anschließend Nierenbeckenentzündung.

1952 Tonsillektomie.

1953 Totalexstirpation des Uterus, angeblich wegen Gebärmutterkarzinom.

Rheumatische Beschwerden über dem Becken in der linken Hüfte. Es wurde eine Spondylarthrose festgestellt.

1959 Kurze stationäre Behandlung wegen einer Phlegmone der linken Hohlhand.

1960 Urologische Behandlung wegen Nierenbeschwerden und Beinödemen. Anschließend erstmalig Herzbeschwerden beim Treppensteigen und Atemnot bei längerem Gehen.

1964 Auftreten stärkerer Gelenk- und Knochenschmerzen.

1965 Die Patientin wird wegen starker Knochenschmerzen, besonders in der Lendenwirbelsäule, sehr starken Kopfschmerzen und starker Unterschenkelödeme mit der Diagnose nephrotisches Syndrom zur stationären Behandlung eingewiesen.

Befund:

Guter Allgemeinzustand. Haut- und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine tastbaren Lymphknoten. Kein Klopf- oder Druckschmerz der Schädelkalotte. Mundhöhle o.B., ebenso Lungen und Herz. Leber und Milz nicht tastbar. Klopfschmerz über beiden Nierenlagern. Ödeme an beiden Unterschenkeln. Klopfschmerz über Brust- und Lendenwirbelsäule. BSG 77/95 mm nach Westergreen, Kreatinin 0,86 mg%.

Urin:

Eiweiß positiv, 4 - 12 ‰ nach Esbach. Zucker negativ,

Gallenfarbstoff negativ. Im Sediment einige Leukozyten, Salze und Erythrozyten. Bence - Jones - Probe negativ.

Blutbild:

Hgb 14,0 g%, 4,05 Mill. Erythrozyten, HbE 34,4, 7600 Leukozyten; 3 eosinophile, 3 stabkernige und 55 segmentkernige Granulozyten, 36 Lymphozyten, 3 Monozyten.

Röntgen:

Schädel o.B., kleine Aufhellungen im Femurhals und im linken Humeruskopf.

Serumelektrophorese:

Gesamteiweiß 7,11 g%. Albumin 37,9 rel. %, Globuline: Alpha 1 : 4,2 rel. %, Alpha 2 : 12,9 rel. %, Beta : 1,39 rel. %, Gamma : 31,1 rel. %.

Immunelektrophorese:

Gamma - G - Paraprotein.

Sternalpunktat:

MäBig zellreicher Knochenmarksausstrich. Spärliche Granulo- und Erythrocytopoese. Megakaryocyten unauffällig. Stellenweise reichlich lymphoide Reticulumzellen und Lymphocyten. Plasmazellen etwas vermehrt, vereinzelt Gewebemastzellen. Eine Schaumzelle.

Nierenbiopsie (Abb. 9 u. 10).

Amyloidose (Schinkenmilztyp). Restzustand einer Glomerulonephritis: Glomerula meist verändert. Schwellung der Endothelien und des Mesangiums. Proliferation desselben. Schlingen- und Schlingenkapselsynechien. Gelegentlich Hyalinose einzelner Schlingen. Drahtschlingen, daneben lobuläre Verödung. Verstreut Erythrocyten, viel Eiweißgerinnsel, eingedickte hyaline Zylinder und Kalkzylinder in den Tubuli. Starke trübe Schwellung der Hauptstückepithelien.

1965/66 mußte sich die Patientin drei stationären Behandlungen wegen starker Bein- und Gesichtsschwellungen sowie starker Knochenschmerzen unterziehen. Hierbei schwankte das Gesamtserumeiweiß zwischen 5,25 und 5,9 g% und der Gamma - Globulinanteil zwischen 32,5 und 35,5 rel. %. Eine Wiederholung der Sternalpunktion im November 1965 ergab:

Große Flächen von Fettgewebe, dazwischen sehr zellreiche Inseln hämopoetischen Knochenmarks. Alle Reifestadien und normale Verteilung der Granulo- und Erythrocytopoese. Megakaryocyten und Lymphocyten unauffällig. Starke Vermehrung der oft in Gruppen angeordneten Plasmazellen von überwiegend einheitlichem Zelltyp. Keine "flammenden" Plasmazellen. Die Röntgenkontrolle des Skeletts zeigte außer einer geringen Osteoporose keinen pathologischen Befund.

1967 April stationäre Aufnahme der Patientin wegen zunehmender Verschlechterung des Allgemeinbefundes.

Befund:

Schlechter Allgemein- und Ernährungszustand. Haut fahlgelb. Multiple bis markstückgroße Hautblutungen des Gesichts und des oberen Thoraxbereichs. Blasse Schleimhäute. Handrücken-ödeme. Pralle Schwellung der Unterschenkel. Schädelkalotte stark druck- und klopfempfindlich. Petechiale Hautblutungen des Rachenringes. Schmerzhaft bis linsengroße Lymphknoten submandibulär, supraclaviculär und inguinal beiderseits. Lungen: Handbreite Dämpfung beiderseits basal, links feinblasige feuchte RGs. Herz o.B. RR 135/100 mm Hg. Leib gebläht und druckschmerzhaft. Leber und Milz nicht tastbar. Druckschmerz über der Brust und Lendenwirbelsäule sowie über dem Sternum.

Blutbild: Hgb 6,0 g%, 1,82 Mill. Erythrocyten, HbE 32,9, 7500 Leukocyten; 10 stabkernige, 60 segmentkernige Granulocyten, 27 Lymphocyten, 3 Monocyten, 101 000 Thrombocyten.

Körpertemperatur am Aufnahmetag auf 38° erhöht.

Urin: Eiweiß +++, 3 - 12 ‰ nach Esbach. Im Sediment 30 hyaline Zylinder, Leukocyten und Epithelien.

Harnstoff i. S. 41,7 mg%, Kreatinin 1,29 mg%.

Serumelektrophorese: Gesamteiweiß 6,2 g%, Albumin: 20,9 rel. %.

Globuline: Alpha 1 : 8,5 rel. %, Alpha 2 : 17,5 rel. %, Beta: 16,5 rel. %, Gamma: 37,5 rel. %.

Verlauf: Zunächst Besserung des Allgemeinzustandes unter antibiotischer Therapie, Verabreichung von Diuretika sowie Blut- und Plasmatransfusionen. Final Harnstoff- und Kreatinin-

anstieg und Zunahme der hämorrhagischen Diathese. Exitus letalis unter den Zeichen des Kreislaufversagens.

Sektionsbefund (S 344 - 67) :

Makroskopisch:

Allgemeine Abmagerung (55 kg Körpergewicht bei 160 cm Körpergröße). Mäßige Ödeme beider Beine und der vorderen Bauchwand unterhalb des Nabels.

Hellrotes glasiges Mark der Wirbelkörper, des Sternums und des proximalen Femurschafttraumes. Einige bis bohngroße blassbraunrote Lymphknoten infraclaviculär, paratracheal und paraaortal beiderseits. Einige erbsengroße braunrote Lymphknoten im Bereich der Leberpforte und parapankreatisch. Deutliche Follikelstruktur der atrophischen Milz (70 g). Perisplenitis fibrinosa bei Lien crenatus. Mäßige Hepatomegalie (1680 g).

Hämorrhagische Diathese:

Einige handtellergröße und mehrere bis fünfmarkstückgroße Hautsuffusionen des Nackens, der seitlichen Halsdreiecke und der oberen Rückenpartie zwischen beiden Schulterblättern. Petechiale Hautblutungen beider Ellenbeugen. Hochgradige allgemeine Anämie.

Feine Granulierung der blassen atrophischen Nierenrinde. Feste Konsistenz beider Nieren (Gewicht beider Nieren 320 g).

Renaler Hypertonus:

Konzentrische Hypertrophie der linken Herzkammer (Herzgewicht 460 g). Leichte braune Pigmentierung und Blässe des Myokards. Mäßige dilatative Coronarsklerose. Extremer coronarer Rechtsversorgungstyp. Multiple, eng disseminierte Myokardschwielen der linken Kammer. Zeichen chronischer relativer Mitralinsuffizienz: Hypertrophie, Dilatation und Endokardsklerose des linken Vorhofs. Braune Stauungsinduration der Lungen (Gewicht beider Lungen 870 g). Hydrothorax beiderseits (rechts 1000 ml, links 800 ml). Kompressionsatelektase beider Lungenunterlappen. Relative Hypertrophie der rechten Herzkammer. Elongation der rechten Kammerausflussbahn. Nebennierenrindenhypertrophie beiderseits (Gewicht beider Nebennieren 18 g).

Katarrhalisch - eitrig Tracheobronchitis und Bronchiolitis. Schlabbe Dilatation, vorwiegend der rechten Herzkammer. Trübe Schwellung des Myokards. Fleckförmige Leberverfettung. Spodogene

Auflockerung der Milzpulpa. Kadaveröse Erweichung des Nebennierenmarkes.

Cholelithiasis: Zahlreiche bis erbsgroße Cholesterin - Pigment - Kalksteine der Gallenblase. Chronische sklerosierende Cholecystitis und Cholangitis extrahepatica. Ektasie der Gallenblase auf Mannsfaustgröße. Leichte Ektasie des Ductus choledochus.

Geringe allgemeine Arteriosklerose: Einige bis zehnpfennigstückgroße Liposkleroseherde der absteigenden Körperschlagader. Doppelte Arterienversorgung der linken Niere. Geringe dilatative Mediasklerose der Becken- und Beinarterien und der Halsschlagadern.

Subakute, fortgesetzte Thrombose der linken Vena femoralis. Status nach alter totaler Uterusamputation.

Spondylarthrose. Mäßige Osteoporose.

Mikroskopisch:

Färbungen:

Hämatoxylin - Eosin, Kongorot, Eisen, Giemsa, Gomori, Elastica - van Gieson, Methylgrün - Pyronin.

Knochenmark: Reichlich Fettgewebe. Keine einheitliche Verteilung des Parenchyms. Verminderung der Erythro- und Granulocytopoese. Mäßige Vermehrung typischer Plasmazellen mit teilweise wabiger Cytoplasmastruktur. Leichte Vermehrung der Reticulumzellen. Verminderung der Megakaryocyten. In der Media einiger kleiner Arterien Ablagerung homogener schwach kongorot - positiver Substanzen (Abb 1).

Leber: Periportalfelder schmal. In der Wand aller auf dem Querschnitt getroffener arterieller und venöser Gefäße Ablagerung kongorot - positiven Materials (Abb. 4). Vereinzelt stärkere periportale rundzellige Infiltration; darunter vereinzelt Plasmazellen, einige eosinophil granulierte und polymorphkernige Granulocyten. Geringe diffuse braune Pigmentierung, sowie fleckförmig, grob- und feintropfige Verfettung der Leberzellen.

Milz: Deutliche Follikelstruktur. Zusammenrücken der Trabekel. Starke Ablagerung unterschiedlich stark

kongorot - positiven Materials in der Wand kleiner Arterien und Venen. Pulpa und Follikel dagegen frei von solchen Ablagerungen. Geringe diffuse Vermehrung der Plasmazellen in der roten Pulpa (Abb. 3).

- Lymphknoten:** Regelmäßige Struktur; Pulpa vorwiegend aus kleinen Lymphocyten; verstreut, teilweise knötchenförmig angehäuft, typische Plasmazellen (Abb. 2). Geringe Siderose der Reticulumzellen. Starke kongorot - positive Ablagerung in den kleinen Arterien und Venen der Lymphknoten, der Lymphknotenkapsel und der größeren Gefäße des umgebenden Bindegewebes.
- Niere:** Starke kongorot - positive Ablagerung in der Media großer und mittlerer Arterien sowie in Vasa afferentia mit Übergreifen auf einzelne Glomerulumschlingen. Verödung einzelner Glomerula. Mäßige rundzellige perivaskuläre Infiltration und leichte Infiltration der Media und Intima einiger kleinerer Arterien (Abb. 8). Starke trübe Schwellung der Tubulusepithelien. Verstreut Erythrocyten, viele Eiweißgerinnsel und hyaline Zylinder der Tubuli.
- Lunge:** Starke kongorot - positive Ablagerung in der Media sämtlicher auf dem Schnitt getroffener Blutgefäße und mäßige homogene, teilweise girlandenartig gewellte, kongorot - positive Ablagerung in der Adventitia dieser Gefäße. Am Rande des kongorot - positiven Materials vereinzelt Plasmazellen und eosinophile Granulocyten. Vereinzelt Herzfehlerzellen. Mäßige Anthrakose einiger kleiner Lymphknoten.
- Herz:** Starke kongorot - positive Ablagerung in der Wand kleinerer Coronararterienäste. Disseminierte perivaskuläre Myokardschwielen. In diesen Schwielen reichlich homogene, kongorot schwach positive Substanz (Abb. 6 u. 7).

Magen: Starke Ablagerung einer kongorot - positiven homogenen Substanz in der Wand kleiner Arterien der Submukosa. Übergreifen dieser Veränderung auch auf die Basis der Magenschleimhaut (Abb. 5).

Haut: Starke hämorrhagische Infiltration der Subkutis. Blutgefäße ohne pathologische Veränderungen.

Epikrise:

Aufgrund der morphologischen Analyse stellt sich die Erkrankung als eine primäre Amyloidose (primäre Paramyloidose, KRÜCKE) dar. Da die in der Anamnese bekannte Hohlhandphlegmone innerhalb weniger Tage nach chirurgischer Intervention ausheilte, kann ihr keine pathogenetische Bedeutung für die Entstehung dieser Amyloidose zugeordnet werden.

1965, nach 10jährigem Krankheitsverlauf zeigte die Nierenbiopsie Residuen einer Glomerulonephritis. Im Autopsiematerial fanden sich nach 12jähriger Krankheitsdauer nur noch entzündliche Veränderungen an kleinen Arterien, ebenso wie auch zwei Jahre zuvor. Die Glomerula waren lediglich, jedoch hochgradig, paramyloidotisch.

Somit stellen sich die zentralen Veränderungen als eine schleichend verlaufende Glomerulonephritis mit vasculärem Einschlag dar. Die im Laufe dieser Erkrankung etablierte reaktive Plasmocytose in Knochenmark, Lymphknoten und Milz ging mit der Produktion von Gamma - G - Paraproteinen einher. Sie führte zu der schweren Paramyloidose. Die sehr ausgiebige Beteiligung des Herzmuskels und der Nieren an der Amyloidose erklärt auch die während der letzten 12 Lebensjahre immer wieder auftretenden Ödeme der abhängigen Körperpartien. Auch die schwere terminale hämorrhagische Diathese ist zwanglos als Folge der Paraproteinämie zu erklären.

C - Diskussion

LUBARSCH beschrieb 1929 erstmals eine seltene Form der Amyloidose, die besonders die Haut, die glatte und quergestreifte Muskulatur, und die Blutgefäße betraf und nicht mit einer chronischen Infektion einherging. Die parenchymatösen Organe waren hierbei frei von Amyloidablagerungen. STRAUSS, der 1933 33 solcher Fälle aus der Literatur zusammenstellte, betonte die selektive Amyloidablagerung in den mesenchymalen Geweben und schlug für diese Amyloidoseform den Ausdruck "Paramyloidose" vor. REIMANN, KOUKY und EKLUND bezeichneten die gleiche Form als "primäre Amyloidose" und prägten für die Formen, die bei chronischen Infekten beobachtet werden, den Ausdruck "sekundäre Amyloidose". Außerdem unterschieden sie noch tumorförmiges Amyloid und Amyloidose mit "multiplem Myelom". Die Amyloidverteilung der letzten Gruppe ist ähnlich der der atypischen Amyloidose und findet sich bei ungefähr 7 % der Myelomkranken.

Der vorliegende Fall ist ein Beispiel für eine primäre oder atypische Amyloidose mit selektiven Amyloidablagerungen in Geweben mesodermalen Ursprungs und dem Fehlen von Amyloid im Parenchym von Leber und Milz. Es traten jedoch auch Amyloidablagerungen in den Glomerula der Nieren auf. Während Amyloidablagerungen in den Glomerula mit Entwicklung eines nephrotischen Syndroms bei sekundärer Amyloidose häufig beobachtet werden können, ist ein solches Geschehen bei der primären Amyloidose selten. Bei letzterer bleiben die Glomerula in der Regel frei von Amyloid. LINDSAY berichtete über einen eigenen Fall und drei Fällen aus der Literatur, bei denen ein nephrotisches Syndrom bei primärer Amyloidose vorlag.

In unserem Fall trat eine Eiweißausscheidung bis zu 12 % nach Esbach auf. Auch zeigten sich ausgedehnte Ödeme der abhängigen Körperpartien. Wegen der gleichzeitig bestehenden Paraproteinämie und der glomerulonephritischen Nierenveränderungen ist jedoch eine eindeutige kausale Zuordnung des nephrotischen Syndroms nicht möglich.

In vielen Fällen von atypischer Amyloidose wurde das klinische Bild von einem fortschreitenden und therapieresistenten Herzversagen beherrscht. Durch die Autopsie solcher Fälle konnte gewöhnlich eine massive Verdrängung des Myokards oder extensive Deformitäten der Herzklappen durch Amyloidablagerungen nachgewiesen werden. Im vorliegenden Fall zeigte das Myokard kein Amyloid. Die Herzklappen waren

unauffällig. Die jedoch angetroffenen massiven Amyloidablagerungen in den kleinen Arterien und Arteriolen des Myokards hatten dabei zu disseminierten perivaskulären Myokardschwielen geführt; diese waren als Ursache der retosternalen Schmerzen und der schließlich sich entwickelnden Herzinsuffizienz anzusehen.

Daß eine Plasmazellenvermehrung im Knochenmark außer beim Plasmocytom auch bei vielen anderen Erkrankungen auftreten kann, ist schon lange bekannt. FADEM und MCBIRNIE berichteten über 6 Fälle, bei denen eine Plasmazellenvermehrung im Knochenmark bis zu 26 % auftrat. WELLS berichtete über einen Erkrankungsfall bei dem die Plasmazellzahl im Knochenmark 50 % erreichte. BING, CARTER und ROBERTSON berichteten über Plasmazellenvermehrungen im Knochenmark bei Morbus Hodgkin, Masern, Morbus Boeck, Karzinom, Periarteritis nodosa, Leberzirrhose, Kala Azar, Syphilis und bei sonstigen allergischen Reaktionen. Da allein aufgrund einer Vermehrung der Gesamtzahl der Plasmazellen im Knochenmark die Diagnose eines Plasmocytoms nicht gestellt werden darf, wird von hämatologischer Seite stets der Nachweis weiterer Kriterien, nämlich unreifer Plasmazellen und Knochendestruktionen, hierfür gefordert. Da jedoch der Reifegrad der Plasmazellen im Knochenmark die Intensität des die plasmacelluläre Reaktion hervorrufenden Stimulus widerspiegelt, kann auch dies nicht grundsätzlich als das wesentliche differentialdiagnostische Merkmal betrachtet werden.

Im vorliegenden Fall fand sich im Knochenmark, in der Milz und in den Lymphknoten eine diffuse Vermehrung typischer Plasmazellen. Unreife Zellformen und Knochendestruktionen konnten nicht gefunden werden. Die röntgenologisch festgestellte mäßige diffuse Osteoporose, die zusammen mit der Gamma - G - Paraproteinämie und der Plasmazellenvermehrung im Knochenmark als Symptom eines Plasmocytoms gewertet wurde, muß demnach epikritisch als unbedeutende Begleiterkrankung aufgefasst werden.

Wie RIVA (1964) betont, hielt man sich lange Zeit allzu apodiktisch an die diagnostische Regel, wonach bei nachgewiesener Paraproteinämie das Vorliegen einer der klassischen, mit Paraproteinämie einhergehenden Krankheiten als obligat zu betrachten sei. In neueren Arbeiten wurden aber Fälle von sicher erwiesener Paraproteinämie bei anderen Krankheiten, (z.B. Karzinom, Leberzirrhose, Diabetes mellitus) beschrieben, ja sogar in Fällen, bei denen keine andere Grundkrankheit

ermittelt wurde (OWEN 1959, OGRYZLO 1959, SCHOBEL und WEWELKA 1961, WALDENSTRÖM 1961, RIVA 1964, RADL und MASSOPUST 1964 u. a.). Umgekehrt sind auch Plasmocytome und anatomisch-histologisch einwandfrei als Morbus Waldenström ("lymphocytäres Myelom ") zu definierende systemartige Neoplasien ohne Paraproteinämie bekannt.

Nach RIVA beträgt der Anteil der idiopathischen Paraproteinämiefälle bis zu 15 %. Bei all diesen Patienten konnte mit einer den heutigen klinischen Methoden entsprechenden Sicherheit ein Plasmocytom, ein Morbus Waldenström, oder eine andere bösartige Erkrankung des lympho-reticulären Systems ausgeschlossen werden. Auch bei der Autopsie von Patienten mit zum Teil lange bekannter idiopathischer Paraproteinämie konnte niemals eine der oben angeführten Erkrankungen gefunden werden.

Erhebliche Schwierigkeiten tauchen jedoch auf, wenn man die Paraproteinbildung beim Fehlen einer entsprechenden Neoplasie zu erklären versucht.

WALDENSTRÖM (1961) hält noch nicht für erwiesen, daß es sich bei den Paraproteinen wirklich um pathologische Eiweißkörper handelt, statt dessen vielmehr um die Vermehrung eines normalen präexistenten Proteins. Seiner Meinung nach könnte es sich bei den Paraproteinen um eine vermehrte Globulinproduktion nur eines Zellklons, oder Zellstammes ("monoklonale" Globuline), womöglich infolge der Einwirkung eines besonderen Reizes handeln.

RIVA (1964) hält es außerdem für möglich, daß sich eine Mutation ereignen kann, ohne daß die mutierten Lymphocyten und Plasmazellen morphologische Anzeichen der Malignität aufweisen müssen, obwohl sie abwegige ("maligne") Eigenschaften entwickeln können. Bei den Plasmazellen wäre möglicherweise die abwegige Zellfunktion auf die Paraproteinbildung beschränkt. Es würde ausreichen, daß nur ein einziger Zellklonus mutiert, um die Bildung großer Mengen eines einzigen Immunglobulins zu gewährleisten. Bei einer derartigen Störung der Globulinsynthese dürften dann allerdings die Mechanismen, die die Synthese limitieren und regulieren, gestört sein.

KLEMM (1967) hält es für möglich, daß auch die durch chronische Infekte hervorgerufene intensive Stimulierung der physiologischen Zellfunktion. (Proteinsynthese) zu einer Fehlsteuerung dieser

Zellfunktion führt, ohne daß eine maligne Entartung der Zelle erfolgt.

In der Anamnese unserer Patientin fanden sich keine Anzeichen für Überempfindlichkeitsreaktionen. Jedoch erlaubt der 1965 durch Nierenbiopsie erhobene Befund - Residuen einer akuten diffusen Glomerulonephritis mit vasculärem Einschlag - Rückschlüsse auf die Ätiologie der gefundenen Veränderungen.

Bereits OBERLING stellte 1924 eine enge Beziehung zwischen Streptokokkenerkrankungen der oberen Luftwege und der diffusen Glomerulonephritis fest. BELL, REUBI und SARRE hoben in diesem Zusammenhang die besonders häufige Erkrankung der Tonsillen hervor. Nach RAMMELKAMP (1963) handelt es sich in der Regel um beta - hämolytische Streptokokken der Gruppe A. Hierbei gewinnt auch die 1952 bei der Patientin vorgenommene Tonsillektomie besonderes Interesse für die Aufklärung der Ätiologie und Pathogenese.

Durch die grundlegenden Arbeiten von MASUGI, die von vielen Autoren überprüft und weitergeführt wurden (KAY, ZOLLINGER, SARRE, RATHE, CAVELTI und CAVELTI, SPÜHLER u.v.a.) gilt es heute als gesichert, daß die diffuse Glomerulonephritis durch eine allergisch - hyperergische Reaktion auf Streptokokkentoxine entsteht.

Auch von der Klinik konnten viele Beweise für die allergische Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis erbracht werden.

Ob die in den Sektionspräparaten gefundenen Mediainfiltrate kleiner Nierenarterien als selbständige Erkrankung, oder als Residuen der arteriitischen Begleitreaktion der 1965 gefundenen diffusen Glomerulonephritis zu werten ist, läßt sich nicht eindeutig entscheiden.

STAROBINSKY - SIERMANN (1963) deutete in dem von ihr beschriebenen Fall die periarteriitischen Infiltrate als Reaktion auf die allergene Wirkung des Paraproteins. In unserem Fall möchten wir jedoch die arteriitischen Veränderungen als Ursache für die Plasmazellenvermehrung und damit für die Gamma - G - Paraproteinbildung ansehen.

D - Zusammenfassung

1. Einleitend werden die Formen und die Differentialdiagnose der hyperergischen Gefäßerkrankungen, das Wesen und die Pathogenese der Plasmocytose des Knochenmarks, die klinische und die differentialdiagnostische Bedeutung der Paraproteinämie sowie das Wesen und die Entstehung der Amyloidose besprochen.
2. Es wird über die Erkrankung einer 67-jährigen Frau berichtet, die von klinischer Seite als Folge einer Tumorbildung, eines Gamma - G - Plasmocytoms aufgefasst wurde.
3. Durch die Analyse der mikroskopischen und makroskopischen Obduktionsbefunde wird jedoch nachgewiesen, daß es sich um die Kombination einer hyperergischen Arteriitis mit reaktiver Plasmocytose des Knochenmarks, Gamma - G - Paraproteinämie und Paramyloidose handelte.
4. Diese Kombination einer Arteriitis, Plasmocytose des Knochenmarks, Paraproteinämie und Paramyloidose wird als neues Krankheitsbild bei hyperergischer Reaktionslage des Gesamtorganismus herausgestellt.
5. Differentialdiagnostisch wird diese Erkrankung abgetrennt von:
 - a. Plasmocytom
 - b. Makroglobulinämie Waldenström
 - c. Heavy chain disease
 - d. Idiopathischer oder kryptogenetischer Paraproteinämie.

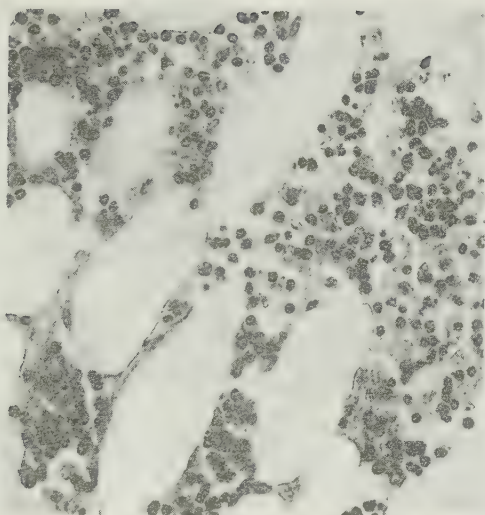


Abb. 1 Knochenmark. Verminderung der Erythro- und Granulocytopoese. Vermehrung normaler Plasmazellen. Giemsa. Vergr. 40 : 1.

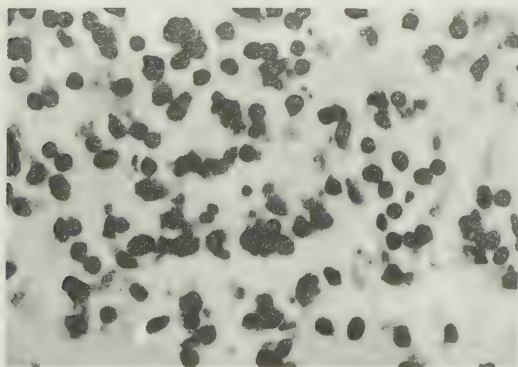


Abb. 2 Lymphknoten. Lockeres Fasergerüst. Spärlich Lymphocyten und Plasmazellen. Giemsa. Vergr. 160 : 1.

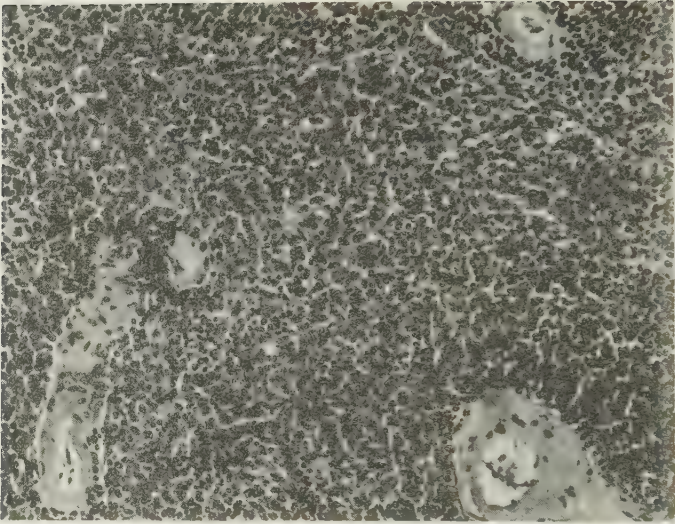


Abb. 3 Milz. Amyloidablagerung in kleinen Arterien und Venen der roten Pulpa. HE Vergr. 40 : 1.

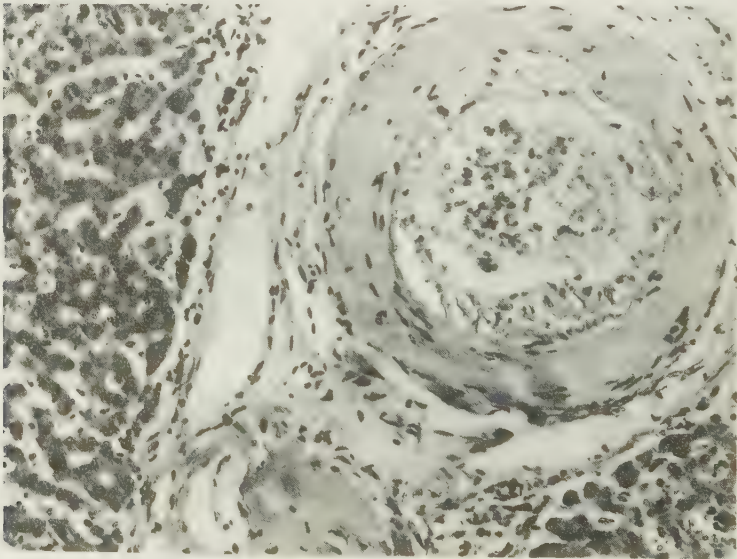


Abb. 4 Leber. Amyloidose einer größeren Arterie mit Intimaproliferation. Leberparenchym frei von Amyloid. HE Vergr. 12 : 1.

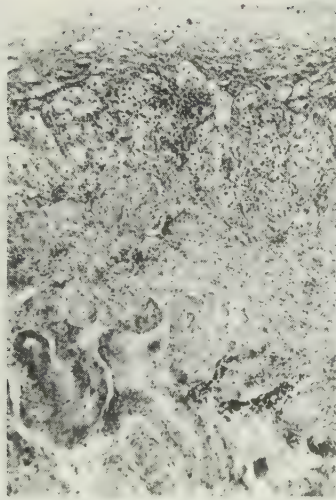


Abb. 5 Magen. Amyloidablagerung in kleinen Arterien der Submukosa und in der Basis der Magenschleimhaut. Kongorot. Vergr. 12 : 1.

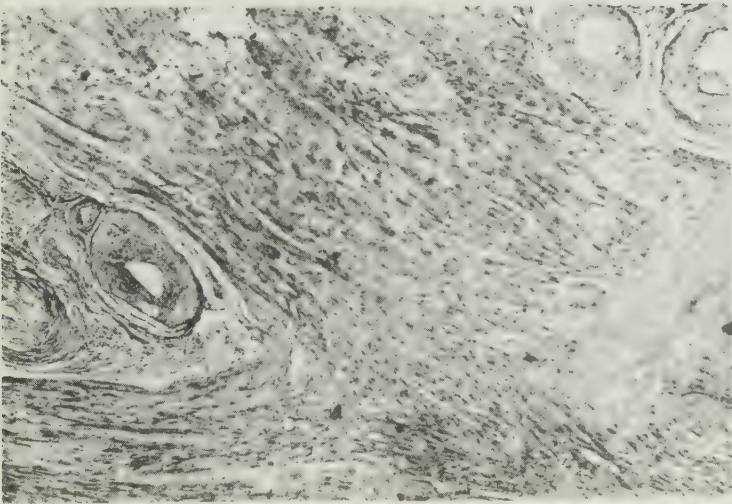


Abb. 6 Herzmuskel. Mäßige Amyloidose kleiner Arterien. Intimaproliferation. Amyloidablagerung in einer Myokardschwiele. Elastica - van Gieson. Vergr. 40 : 1.

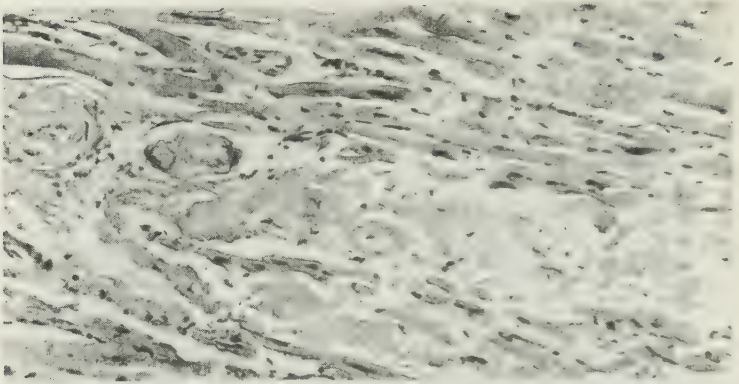


Abb. 7 Herzmuskel. Amyloidose zweier kleiner Gefäße und intertrabekuläre Amyloidablagerung. Elastica - van Gieson. Vergr. 40 : 1.

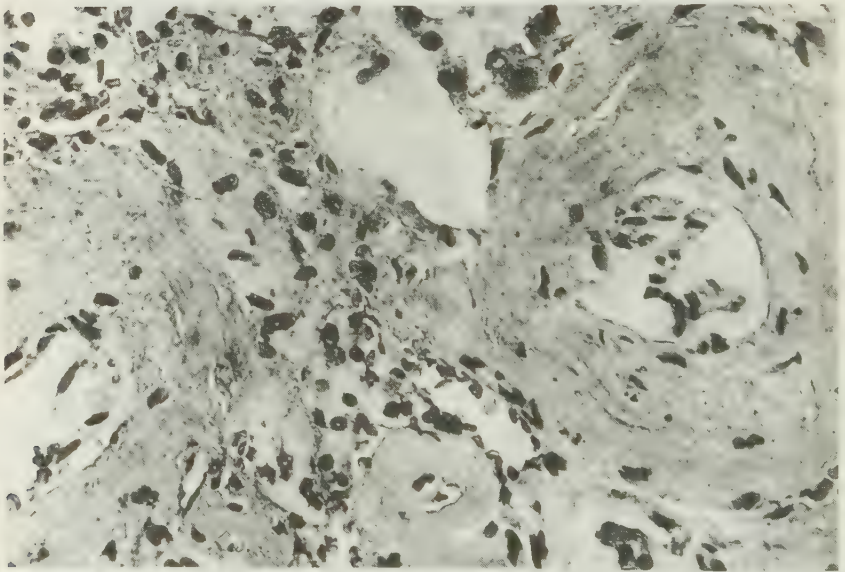


Abb. 8 Niere. Leichte Mediainfiltrate einer mittleren Nierenarterie. Amyloidotische Verdickung der Wand eines Vas afferens. Intimapro-
liferation. HE Vergr. 100 : 1.

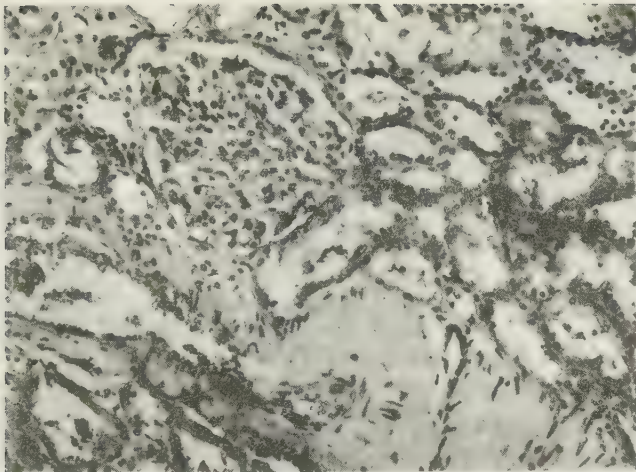


Abb. 9 Niere. Amyloidablagerung in der Wand einer Arterie. Schlingen-Schlingen und Schlingen - Kapselsynechien des Glomerulum. Leichte Vermehrung des Mesangiumzellen. HE Vergr. 40 : 1.

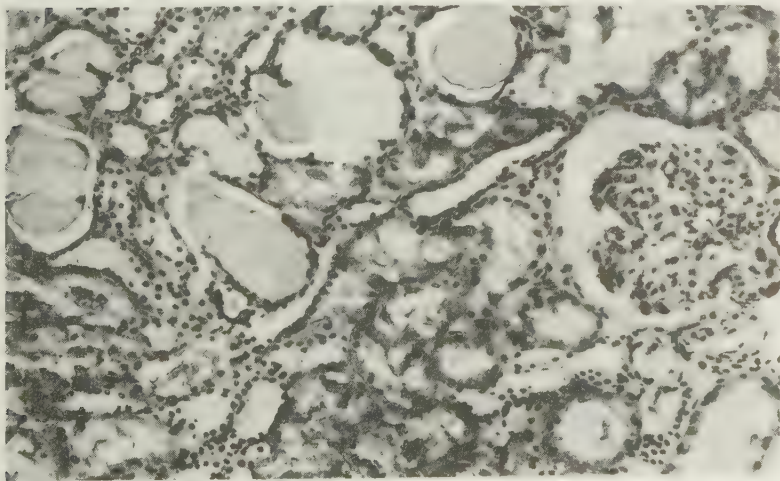


Abb. 10 Niere. Hyaline und granulierte Zylinder einiger erweiterter Tubuli bei chronischer intrakapillärer Glomerulitis. HE Vergr. 40 : 1.

LITERATURVERZEICHNIS

- Alacron - Segovia, D.,
A. I. Brown Classification and etiologic aspects of necrotizing angitides: an analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity in polyarteritis nodosa.
Proc. Staff. meet. Mayo Clin. 39, 205 (1964).
- Apitz, K. Die Paraproteinosen (Über die Störung des Eiweißstoffwechsels beim Plasmocytom).
Virch. Arch. path. Anat. 306, 631 (1940).
- Barandun, S., H. I. Huser,
A. Hässig Klinische Erscheinungsformen des Antikörpermangelsyndroms.
Schweiz. Med. Wschr. 88, 78 (1958).
- Berlin, I., S. L. Wallace,
L. M. Meyer Studies on bone marrow in hyperglobulinemia.
Arch. intern. Med. 85, 144 (1950).
- Bing, J. Further investigations on hyperglobulinemia in various diseases.
Acta med. scand. 103, 565 (1940).
- Bing, J., Fagraeus, A.,
B. Thorell Studies on nucleic acid metabolism in plasma cells.
Acta physiol. scand. 10, 282 (1945).
- Bing, J., P. Plum Serum proteins in leucopenia (Contribution on the question about the place of formation of the serum proteins).
Acta med. scand. 92, 415 (1937).
- Björneboe, M., H. Gormsen Experimental studies on the role of plasma cells as antibody producers.
Acta path. microbiol. scand. 20, 649 (1943).
- Bock, H. E. Die Bedeutung der allergischen Pathogenese bei der Arteriitis.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 60, 391 (1954).
"Die Hyperergischen Gefäßerkrankungen" in Ratschow, M. "Angiologie".
Thieme - Verlag Stuttgart 1959.
- Brass, K. Die Eiweißstoffwechselstörung des Plasmocytomkranken (I. Mitt.).
Frankf. Z. Path. 57, 367 (1943).

- Die Eiweißstoffwechselstörung des
Plasmocytomkranken (II. Mitt.).
Frankf. Z. Path. 58, 56 (1944).
- Zur Cytologie und Funktion der Plasma-
und Plasmocytomzellen.
Frankf. Z. Path. 57, 481 (1943).
- Über die Terbrüggenschen Grundformen
der allgemeinen Amyloidose.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 87, 184
(1951).
- Braunsteiner, H.,
K. Fellinger, F. Pakesch
- Demonstration of a cytoplasmic struc-
ture in plasma cells.
Blood, 8, 916 (1953).
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen
des Knochenmarks.
Dtsch. Arch. klin. Med. 200, 541, 657
(1953).
- Elektron microscopic investigations on
sections from lymph nodes and bone
marrow in malignant blood disease.
Blood 12, 278 (1957).
- Braunsteiner, H.,
F. Pakesch
- Elektron microscopy and the functional
significance of a new cellular structure
in plasmacytes: a review.
Blood, 10, 650 (1955).
- Braunsteiner, H.
- "Die Plasmazelle" in "Physiologie und
Physiopathologie der weißen Blutzelle",
herausgegeben von H. Braunsteiner,
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959.
- Brücher, H.
- Myelomprobleme.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1629 (1966).
- Bürger, M.
- Altern und Krankheit.
Georg Thieme - Verlag, Leipzig 1954.
- Burkhardt, R.
- Die mesenchymale Knochenmarksreaktion
bei hyperergischen Mesenchymkrankheiten.
Klin. Wschr. 43, 1299 (1965).
- Cäsar, R.
- Die Feinstruktur von Milz und Leber bei
experimenteller Amyloidose.
Z. Zellforsch. 52, 653 (1960).
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen
an menschlichem Amyloid bei verschie-
den Grundkrankheiten.
Path. et. Microbiol. 24, 387 (1961).

- Cajal, Ramon
Manual de anatomina pathologica general.
Barcelona 1890 (Zit. n. Ehrlich 1956).
- Cavelti, P. A.,
E. S. Cavelti
Studies on the pathogenesis of glomerulonephritis.
I. Production of autoantibodies to kidney in experimental animals.
Arch. Path. 39, 148 (1945).

II. Production of glomerulonephritis in rats by means fo autoantibodies to kidney.
Arch. Path. 40, 148 (1945).

III. Clinical and pathologic aspects of the experimental glomerulonephritis produced in rats by means of autoantibodies to kidney.
Arch. Path. 40, 163 (1945).
- Cohen, A. S.,
E. Calkins
Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins.
Nature, 183, 1202 (1959).
- Coons, A. H.,
M. H. Kaplan
Localization of antigen in tissue cells. II. Improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody.
J. exp. Med. 91, 1 (1950).
- Cornelius, J.- V.
Zur Pathogenese der Paramyloidose, insbes. im Herzmuskel.
Z. Kreislaufforsch. 41, 57 (1952).
- Cottier, H.
Zur Histopathologie des Antikörpermangelsyndroms.
Schweiz. med. Wschr. 88, 82 (1958).

Cytologische Aspekte der Plasmaproteinsynthese.
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 17, 50 (1961).
- Divry, P.
Etude histo-chimique des plaques seniles
J. belge Neurol. Psychiat. 1927, (zit. nach Krücke 1959).
- Domagk, G.
Untersuchungen über die Bedeutung des RES für die Vernichtung von Infektionserregern und für die Entstehung des Amyloids.
Virch. Arch. path. Anat. 253, 594 (1924).

- Dontenwill, W. Über schwerste Paraproteinkämie mit
 Paramyloidose.
 Dtsch. Arch. klin. Med. 200, 346
 (1953).
- Ehrich, W. E. "Die Entzündung" in Handbuch der all-
 gemeinen Pathologie 7/I, 1
 Berlin - Göttingen - Heidelberg:
 Springer - Verlag 1956.
- Eklund, C. M., The etiology of amyloid disease with
H. A. Reimann a note on experimental renal amyloi-
 dosis.
 Arch. Path. 21, 1 (1936).
- Eppinger, H. Zur Chemie der amyloiden Entartung.
 Z. Biochem. 127, 107 (1922).
- Fadem, R. S., Plasmacytosis in diseases other than
McBirnie, J. E. primary plasmatic disease.
 Blood 5, 191 (1950).
- Fagraeus, A. Antibody production to development
 of plasma cells; in vivo and in vitro
 experiments.
 Acta med. scand. (Suppl. 204), 130
 (1948).
- Cellular reaction in antibody forma-
 tion.
 Acta haemat. 20, 1 (1958).
- Felix, K. Die Funktion der Serumproteine.
 Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 66, 265
 (1960).
- Ferrari, E. Über Polyarteriitis acuta nodosa
 (sog. Periarteriitis nodosa) und
 ihre Beziehungen zur Polymyositis
 und Polyneuritis acuta.
 Beitr. path. Anat. 34, 350 (1903).
- Fleischhacker, H. Über die Plasmazellen und das reticulo-
 endotheliale System des Knochenmarks.
 Beitr. zur Herkunft der Plasmazellen.
 Dtsch. Arch. klin. Med. 186, 506
 (1940).
- Franklin, E. C., Heavy chain disease. A new disorder
J. Lowenstein, B. Bigelow, of serum gamma - globulins.
M. Meltzer Amer. J. Med. 37, 332 (1964).
- Fresen, O. Die formale Genese des Plasmacytoms.
 Verh. dtsh. Ges. Path. 35, 171
 (1952).

- Die Pathomorphologie des retothelienalen Systems.
Verh. dtsh. Ges. Path. 37, 26 (1953).
- Das retotheliale System.
Dtsch. med. Wschr. 85, 2009 (1960).
- Friedreich, N.,
A. Kékulé
Zur Amyloidfrage.
Virch. Arch. path. Anat. 16, 50 (1859).
- Goldberg, A., J. Brodasky,
M. McCarty
Multiple myeloma with paramyloidosis presenting as rheumatoid disease.
Amer. J. Med. 37, 653 (1964).
- Good, R. A.
Studies on agammaglobulinemia. II. Failure of plasma cell formation in the bone marrow and lymph nodes of patients with agammaglobulinemia.
J. Lab. clin. Med. 46, 167 (1955).
- Good, R., B. Campbell
Relationship of bone marrow plasmacytosis to the changes in serum gamma globulin in rheumatic fever.
Amer. J. Med. 9, 330 (1950).
- Gruber, G.
Zur Frage der Periarteriitis nodosa, mit besonderer Berücksichtigung der Gallenblasen - und Nierenbeteiligung.
Virch. Arch. path. Anat. 258, 441 (1925).
- Habelmann, G.
Die Veränderungen des Knochenmarks bei Allergie.
Klin. Wschr. 19, 1211 (1940).
- Hanssen, O.
Ein Beitrag zur Chemie der amyloiden Entartung.
Z. Biochem. 13, 185 (1908).
- Harboe, N. M. G.
On myelomatosis.
Acta haemat. 20, 27 (1958).
- Harrison, C. V.
Giant - cell or temporal arteritis: A review.
J. clin. Path. I, 197 (1948).
- Hass, G.
Studies of amyloid. II. The isolation of a polysaccharide from amyloid tearing tissues.
Arch. Path. 34, 92 (1949).
- Hübschmann, P.
Das Verhalten der Plasmazellen in der Milz bei infektiösen Prozessen.
Verh. dtsh. Ges. Path. 16, 110 (1913).

- Hüsselmann, H. Beitrag zum Amyloidproblem aufgrund von Untersuchungen an menschlichen Herzen. Virch. Arch. path. Anat. 327, 607 (1955).
- Jarrold, T.,
R. W. Vilter Hematologic observations in patients with chronic hepatic insufficiency. Sternal bone marrow morphology and bone marrow plasmacytosis. J. clin. Invest. 28, 286 (1949).
- Kabelitz, H. J. Plasmazelle und Eiweißstoffwechsel. Acta haemat. (Basel) 5, 232 (1951).
- Kämmerer, H. Zur allergischen Genese der Arteritis. Verh. dtsh. Ges. inn Med. 60, 417 (1954).
- Kanzow, U. Die Paraproteinämien. Berl. Med. 21, 832 (1965).
- Kappler, R.,
G. A. Spengler, D.L.A. Roulet, G. Riva Über Beta-2a-Paraproteinämie. Schweiz. med. Wschr. 91, 1151 (1961).
- Kay, C. The mechanism by which experimental nephritis is produced in rabbits injected with nephrotoxic duck serum. J. exp. Med. 72, 559 (1940).
Blutdruck bei Masuginephritis. Arch. Path. 29, 57 (1940).
The mechanism of a form of glomerulonephritis. Nephrotoxic nephritis in rabbits. Amer. J. med. Sci. 204, 483 (1942).
- Klein, H., M. Block Bone marrow plasmacytosis. A review of sixty cases. Blood, 8, 1034 (1953).
- Klemm, D. Die paraproteinämischen Hämoblastosen. Ergeb. inn. Med. Kinderheilk., N. F. 26, 109 (1967).
- Klemm, D., W. Hunstein,
H. G. Harwerth Zur Klassifizierung atypischer paraproteinämischer Hämoblastosen. Blut. XI, 208 (1965).
- Klenk, E., H. Faillard Über das Vorkommen von Neurominsäure im Lebereiweiß bei amyloider Degeneration. Hoppe - Seyler's Z. physiol. Chem. 299, 191 (1955).

- Knedel, M. Quantitative Glykoproteidbestimmungen in isolierten Serumeiweißfraktionen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 61, 277 (1955).
- Knowles, H., E. Zeek, P. Blankenhorn Studies on necrotizing angitis, periarteritis nodosa and hypersensitivity angitis.
Arch. int. Med. 92, 789 (1952).
- Knorr, G. Beitrag zum Klassifikationsproblem der Amyloidosen.
Frankf. Z. Path. 69, 1 (1958).
- Kochem, H. G. Nachweis komplementbindender Antigen-Antikörperkomplexe bei subakuter Glomerulonephritis.
Frankf. Z. Path. 72, 75 (1962).
- Kolouch, F., Good R. A., B. Campbell The reticuloendothelial origin of bone marrow plasma cells in hypersensitive states.
J. Lab. clin. Med. 32, 749 (1947).
- Krawkow, N. P. Beiträge zur Chemie der Amyloidartung.
Arch. exp. Path. Pharmak. 40, 195 (1898).
- Krücke, W. Die Paramyloidose.
Erg. inn. Med. Kinderheilk. N. F. 11, 299 (1959).
- Kühne, W., Rudneff, F. Zur Chemie der amyloiden Gewebsartung.
Virch. Arch. path. Anat. 33, 66 (1865).
- Kussmaul, A., R. Maier Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteriitis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskel-lähmung einhergeht.
Dtsch. Arch. klin. Med. 1, 484 (1866).
- Lange, K., F. Graig, J. Oberman, L. Slobody, G. Ogur, F. LoCasto Changes in serum complement during the course and treatment of glomerulonephritis.
Arch. intern. Med. 88, 433 (1951).
- Lennert, K. Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström.
Frankf. Z. Path. 66, 201 (1955).

Bildung und Differenzierung der Blutzellen, insb. der Lymphocyten.
Verh. dtsch. Ges. Path. 50, 163
(1966).

Letterer, E.

Studien über Art und Entstehung des Amyloids.

Beitr. path. Anat. 75, 486 (1926).

Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids.

Virch. Arch. path. Anat. 293, 34
(1934).

Die Amyloidose im Lichte neuer Forschungsmethoden.

Dtsch. med. Wschr. 75, 15 (1957).

Letterer, E., W. Gerok,
G. Schneider

Vergleichende Untersuchungen über den Aminosäurebestand von Serumweiß, Lebereiweiß, Amyloid, Hyalin und Kollagen.

Virch. Arch. path. Anat. 327, 327
(1955).

Leupold, E.

Untersuchungen über die Mikrochemie und Genese des Amyloids.

Beitr. path. Anat. 64, 347 (1918).

Lindlar, F.

Die gebundenen Neutralzucker im Amyloid bei sekundärer Amyloidose der menschlichen Milz.

Frankf. Z. Path. 71, 576 (1962).

Lindsay, S.

Primary systemic amyloidosis with nephrosis.

Amer. J. Med. 4, 765 (1948).

Loeschke, H.

Verstellungen über das Wesen von Hyalin und Amyloid aufgrund von serologischen Versuchen.

Beitr. path. Anat. 77, 231 (1927).

Lohss, F.

Über qualitativ abnorme Serum- und Urinproteine.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66, 398
(1960).

Lubarsch, O.

Zur Kenntnis ungewöhnlicher Amyloidablagerungen.

Virch. Arch. path. Anat. 271, 867
(1929).

Magnus - Levy, A.

Über die Myelomkrankheit: vom Stoffwechsel; die Bence - Jones - Proteinurie.

Z. klin. Med. 119, 307 (1932).

- Bence - Jones - Eiweiß und Amyloid.
Z. klin. Med. 116, 510 (1931).
- Markoff, N.
Die myelogene Osteopathie.
Die normalen und pathologischen Beziehungen von Knochenmark und Knochen.
Erg. inn. Med. Kinderheilk. 61, 132 (1942).
- Marschalko, T. v.
Über die sog. Plasmazellen, ein Beitrag zur Kenntnis der Herkunft der entzündlichen Infiltrationszellen.
Arch. Dermat. 30, 3 (1895).
- Marti, H. R.
Die Paraproteinämien.
Schweiz. med. Wschr. 95, 381 (1965).
- Masugi, M.
Veränderungen der Nieren bzw. Leber durch Nephro - bzw. Hepatoxin.
Beitr. path. Anat. 91, 82 (1933).
Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antientenserum.
Beitr. path. Anat. 92, 429 (1934).
- Märki, H. H.
Klinische Bedeutung des Paraproteinnachweises.
Dtsch. med. Wschr. 91, 2085 (1966).
- Märki, H. H.,
F. Wuhrmann
Rudimentäre Paraproteinkämie.
Schweiz. Med. Wschr. 93, 1381 (1963).
Häufigkeit und klinische Bedeutung der Paraproteinkämie.
Klin. Wschr. 43, 85 (1965).
- Märki, H., H.,
R. Siegenthaler
Über eine unter dem Bild einer Paraleukoblastenleukämie verlaufende Form der Makroglobulinämie.
Schweiz. med. Wschr. 94, 1557 (1964).
- Maurer, W.
Über die Größe des Umsatzes von Plasma- und Körpereiweiß.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66, 416 (1960).
- Mellors, R. C.,
L. G. Ortega
Analytical pathology. III. New observations on the pathogenesis of glomerulonephritis, lipid nephrosis, periarteritis nodosa, and secondary amyloidosis in man.
Amer. J. Path. 32, 455 (1956).
Observations on the pathogenesis of clinical and experimental glomerulonephritis.
Amer. J. Path. 32, 648 (1956).

- Miller, L. L. Entstehungsorte, Speicherorte und Umsatz der Serumproteine. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 66, 250 (1960).
- Missmahl, H. P. Histochemische Versuche an der Amyloidsubstanz. Virch. Arch. Path. Anat. 318, 518 (1950).
- Nachweis gerichtet eingelagerter Lipide in die retikuläre Faser, sich hieraus ergebende Untersuchungen und neue Gesichtspunkte über das Verhalten der retikulären Fasern im Krankheitsgeschehen, insbes. bei der Amyloidose. Habil-Schr. Tübingen 1958 (Zit. nach Schneider 1964).
- Missmahl, H. P., Polarisationsoptische Untersuchungen M. Hartwig an der Amyloidsubstanz. Virch. Arch. path. Anat. 324, 489 (1953).
- Moeschlin, P., Antikörperbildung der Plasmazellen B. Demiral in vitro. Klin. Wschr. 30, 827 (1952).
- Neuberg, C. Über Amyloid. Verh. dtsh. Ges. Path. 7, 19 (1904).
- Nichol, B. A., Primary systemic amyloidosis with S. M. Dozier, cardiac involvement and with Russell T.W. Mattingley bodies in bone marrow. Ann. intern. Med. 46, 156 (1957).
- Nuzum, J. W. jr., Polyarteritis nodosa: statistical J. W. Nuzum review of one hundred seventyfive cases from the literature and report of a "typical" case. Arch. intern. Med. 94, 942 (1954).
- Oberling, Ch. Les grandes formes réactionelles du parenchyme renal. Bull. Med. 38, 850 (1924) (Zit. nach Zollinger 1966).
- Ogryzlo, M. A., The serum proteins in health and M. Moclachlan, J. A. disease. Amer. J. med. 27, 596 (1959). Dauphinee, A. A. Fletcher
- Ortega, L. G., Cellular sites of formation of gamma R. C. Mellors globulin. J. exp. Med. 106, 627 (1957).

- Ossermann, E. F. The plasmacytic dyscrasias. Plasma cell myeloma and primary macroglobulinemia.
Amer. J. Med. 31, 671 (1961).
- Ossermann, E. F.,
K. Takatsuki Clinical and immunochemical studies of four cases of heavy chain disease.
Amer. J. Med. 37, 351 (1964).
- Owen, J. A., W. R. Pitney,
J. F. O'Dea Myeloma serum electrophoretic patterns in conditions other than myelomatosis.
J. clin. Path. 12, 344 (1959).
- Pappenheim, A. In Sachen der Plasmazellen.
Mh. Dermat. 34, 289 (1902).
- Paronetto, F.,
L. Strauss Observations in periarteritis nodosa.
Ann. intern. Med. 56, 289 (1962).
- Pernis, B., G. Schneider,
Ch. Wunderly Quantitative Aminosäureanalyse von Amyloidsubstanz, elektrophoretischen Serumweißfraktionen und Bindegewebsprotein.
Ärztl. Forsch. 7, 454 (1953).
- Picchini, L., A. Fabris Sulle Paramyloidosi.
Arch. sci. med. Torino 54 (1930)
(Zit. nach Krücke 1959).
- Radl, J.,
J. Masopust Idiopathische Paraproteinämie.
Schweiz. med. Wschr. 94, 961 (1964).
- Rammelkamp, C. H. Glomerulonephritis.
Proc. Inst. Med. Chic. 19, 371 (1953)
(Zit. nach Zollinger 1966).
- Randerath, E. Zur pathologischen Anatomie der sog. Amyloidnephrose. Zugleich ein Beitrag zur Frage der allgemeinen Amyloidose als Paraproteinose.
Virch. Arch. path. Anat. 314, 388 (1947).
Über die Morphologie der Paraproteino-
sen.
Verh. dtsh. Ges. Path. 32, 27 (1948).
Die Bedeutung der allergischen Pathogenese bei der Arteriitis.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 60, 359 (1954).
- Ranström, S. On the term "essential hyperglobulinemia" and "premyeloma".
Acta med. scand. 124, 134 (1946).

- Rigdon, R. H.,
W. H. Siddon,
D. E. Fletscher
Consideration of glomerulonephritis in
its relation to sulfonamide sensitivity.
Amer. J. Med. 6, 177 (1949).
- Riva, G.
Idiopathische und Begleitparaprotein-
ämien.
Helv. med. Acta. 31, 285 (1964).
- Robertson, T.
Plasmacytosis and hyperglobulinemia
as manifestations of hypersensitivity.
Amer. J. Med. 9, 315 (1950).
- Rohr, K.
Das menschliche Knochenmark.
Georg - Thieme Verlag Stuttgart 1949.
- Romhanyi, G.
Zur Frage der submikroskopischen
Struktur des Amyloids.
Zbl. allg. Path. path. Anat., 95,
130 (1956).
Über die submikroskopische Struktur
des Amyloids.
Schweiz. Z. Path. 12, 253 (1949).
- Rose, G. A., Spencer H.
Polyarteritis nodosa.
Quart. J. Med. 26, 43 (1957).
- Russel, W.
An address on a characteristic
organism of cancer.
Brit. Med. J. 2, 1356 (1890).
(Zit. nach Ehrlich 1956).
- Salomon, A.,
J. L. Fahey
Bence - Jones Proteinemia.
Amer. J. Med. 37, 206 (1964).
- Sarré, H.
Die Bedeutung der allergischen Gene-
se bei der Arteriitis.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 60, 413
(1954).
- Scheurlen, P. G.
Klinik und Diagnose des Bence - Jones
Plasmocytoms.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1389 (1965).
- Schmiedeberg, O.
Über die stickstoffhaltigen Kohlen-
hydratverbindungen der Eiweißstoffe.
Arch. exp. Path. Pharmak. 87, 1
(1920).
- Schneider, G.
Bluteiweiß- und Organeisweißbestand
unter Cortisonbehandlung im Experiment.
Verh. dtsh. Ges. Path. 36, 178
(1952).

- Über die Pathogenese der Amyloidose.
Immunologische, histochemische und
morphologische Untersuchungen.
Erg. allgem. Path. path. Anat. 44,
1 (1964).
- Schobel, B.,
F. Wewelka
Paraproteinämie ohne klinisch nach-
weisbarem Plasmocytom oder Morbus
Waldenström.
Dtsch. Arch. klin. Med. 207, 85
(1961).
- Schultze, H. E.
Plasmaproteinforschung im Zeichen
des Eiweißstrukturproblems.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66, 225
(1960).
- Smith, C. C.,
P. Zeek
Periarteritis nodosa in experimental
hypersensitive rats and dogs.
Amer. J. Path. 20, 721 (1944).
- Spengler, G. A.,
D. L. A. Roulet, C. Ricci,
U. Schnider, W. Schoop,
R. Kappler, G. Riva
Paraproteinämie bei chronischer
Lymphadenose.
Schweiz. med. Wschr. 91, 984 (1961).
- Starobinsky - Sirmann, J.
Périartérite noueuse et macroglobu-
linémie.
Schweiz. Med. Wschr. 93, 669 (1963).
- Strauss, A.
Über Paramyloidose. (Mit Wiedergabe
eines eigenartigen Falles von ausge-
dehntem Binde- und Fettgewebsamyloid)
Virch. Arch. path. Anat. 291, 219
(1933).
- Strehler, E.
Bemerkungen zur Pathogenese und Pro-
phylaxe der Glomerulonephritis.
Schweiz. Med. Wschr. 81, 30 (1951).
Glomerulonephritis und Endokarditis
beim Kaninchen nach Injektion von
Immunserum gegen Aorta.
Schweiz. med. Wschr. 81, 104 (1951).
- Teilum, G.
Allergic hyperglobulinosis and
hyalinosis (paramyloidosis) in the
reticulo-endothelial system in
Boeck's sarcoid and other conditions.
Amer. J. Path. 24 389 (1948).
Hyperglobulinemia, periarterial fibro-
sis of the spleen and the wire loop
lesion in disseminated lupus erythema-
tosis in relation to allergic patho-
genesis.
Amer. J. Path. 24, 409 (1948).

- Terbrüggen, A. Neoplastische Retikuloze nach cyto -
statischer Dauerbehandlung von radikal
operierten Karzinomen.
Verh. dtsh. Ges. Path. 49, 241 (1965).
Zwei Grundformen der allgemeinen Amyloi-
dose mit besonderer Berücksichtigung der
Amyloidniere und Nephrose.
Virch. Arch. path. Anat. 315, 250
(1948).
- Undritz, E. Die Plasmazellen im Tierreich und ihre
anzunehmende Bedeutung als Drüsenzellen
für die Bildung der Bluteiweißkörper.
Helv. med. Acta 5, 548 (1938).
- Unna, P. G. Über Plasmazellen, insb. beim Lupus.
Mh. Dermat. 12, 296 (1891).
Die Herkunft der Plasmazellen.
Virch. Arch. path. Anat. 214, 320
(1913).
- Vazques, J. J. Immuncytochemical study of plasma cells
in multiple myeloma.
J. Lab. clin. Med. 51, 271 (1958).
- Waldenström, J. Macroglobulinemia.
Acta haemat. 20, 33 (1958).
Studies on conditions associated with
disturbed gamma globulin formation
(gammopathies).
Harvey Lect. 56, 211 (1960/61).
Störung der Gamma - Globulin - Synthese.
Med. Klin. 57, 1509 (1962).
- Waldeyer, W. Über Bindegewebszellen.
Arch. mikrosk. Anat. 11, 176 (1985).
(Zit. nach Ehrlich 1956).
- Wildhack, R. Monocytenleukämie mit Gamma - G - Para-
proteinämie nach Röntgenbestrahlung und
cytostatischer Behandlung eines Myosar-
koms.
Dtsch. med. Wschr. 92, 255 (1967).
- Wolf, J.,
B. Worken Atypical amyloidosis and bone marrow
plasmacytosis in a case of hypersensiti-
vity to sulfonamides.
Amer. J. Med. 16, 746 (1954).
- Wuhrmann, F., H. H. Märki Dysproteinämie und Paraproteinämien.
Verl. Schwabe und Co., Basel/Stuttgart
1963.

Zeek, P. M.

Periarteritis nodosa: a critical review.
Amer. J. clin. Path. 22, 777 (1952).
Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angitis.
New England J. Med. 248, 764 (1953).

Zeek, P. M.,
C. C. Smith, J. C. Weeter

Studies on periarteritis nodosa.
III. The differentiation between the vascular lesions of periarteritis nodosa and of hypersensitivity.
Amer. J. Path. 24, 889 (1948).

Zollinger, H. U.

Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström.
Helv. med. Acta 25, 153 (1958).
Spezielle pathologische Anatomie Bd. 3,
"Niere und ableitende Harnwege" 318,
herausgegeben von Doerr und Uehlinger
Springer - Verlag Berlin - Heidelberg
New York 1966.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Kf. K l o o s für die Überlassung des Themas und für die vielen Anregungen bei der Ausarbeitung.

Außerdem danke ich Herrn Professor Dr. med. W. P r i b i l l a für die Überlassung der Krankengeschichte.

Herrn Professor Dr. med. K. L e n n e r t danke ich für die Beurteilung der histologischen Präparate.

L e b e n s l a u f

Ich, Otto Gaßner, wurde am 2.1.1938 als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Rudolph Gaßner und seiner Ehefrau Dr. med. Getrud Gaßner geb. Schindler in Kitzingen am Main geboren. Die Schulausbildung erhielt ich in meiner Heimatstadt, wo ich 1957 an der Oberrealschule mit Gymnasium das Abitur ablegte.

Anschließend leistete ich meine einjährige Wehrpflicht ab.

Im Wintersemester 1958 begann ich das Medizinstudium an der Universität Würzburg. Nach dem 1. klinischen Semester wechselte ich im Wintersemester 1961 an die Freie Universität Berlin über. Hier bestand ich im Wintersemester 1965 die Ärztliche Prüfung.

Nach der Absolvierung meiner Medizinalassistentenzeit an verschiedenen Berliner Krankenhäusern bin ich seit August 1967 als Assistent am Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Moabit tätig.

